

Koinzidenz von
myatrophischer Lateralsklerose
und paraproteinämischen Hämoblastosen

Mario Paulig

*Les
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0053

Aus der Neurologischen Klinik Grosshadern der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Koinzidenz von myotrophischer Lateralsklerose und
paraproteinämischen Hämoblastosen

Versuch einer Bestandsaufnahme durch Literatur-
überblick und Darstellung von 4 klinischen Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mario Paulig

aus

München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader.....
Mitberichterstatter:.....
Dekan: Prof. Dr. W. Spann.....
Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1986.....

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
1. Paraproteinämische Hämoblastosen und neurologische Komplikationen	1
1.1. Plasmozytom und mögliche neurologische Komplikationen	2
1.1.1. Klinik und Diagnose des Plasmozytoms	2
1.1.2. Mögliche neurologische Komplikationen des Plasmozytoms	4
1.1.2.1. Peripheres Nervensystem	7
1.1.2.2. Zentrales Nervensystem	9
1.2. Morbus Waldenström und mögliche neurologische Komplikationen	13
1.2.1. Klinik und Diagnose des Morbus Waldenström	13
1.2.2. Mögliche neurologische Komplikationen des Morbus Waldenström	15
1.2.2.1. Peripheres Nervensystem	17
1.2.2.2. Zentrales Nervensystem	19
1.3. Benigne monoclonale Gammopathien und mögliche neurologische Komplikationen	20
1.3.1. Klinik und Diagnose der benignen monoclonalen Gammopathien	20
1.3.2. Mögliche neurologische Komplikationen der benignen monoclonalen Gammopathien	23
2. Myatrophische Lateralsklerose (MAL) und ätiologische Hinweise	26
2.1. Klinik und Diagnose der MAL	26
2.2. Ätiologische Aspekte der MAL	27
2.2.1. MAL und Neoplasie	27
2.2.2. MAL und andere ätiologische Aspekte	33
3. Koinzidenz von paraproteinämischen Hämoblastosen und möglichen Krankheitsbildern einer MAL ...	37

	Seite
4. Eigene Beobachtungen über eine Koinzidenz von MAL und paraproteinämischen Hämoblastosen	47
4.1. Fall 1: A.K.	48
4.2. Fall 2: A.M.	54
4.3. Fall 3: O.J.	59
4.4. Fall 4: F.M.	63
5. Diskussion	67
6. Tabellarische Übersicht	73
Zusammenfassung	82
Literaturverzeichnis	83

1. Paraproteinämische Hämoblastosen und neurologische Komplikationen

Nicht selten können neurologische Erscheinungen im Verlauf von paraproteinämischen Erkrankungen auftreten, die ursächlich mit diesen zusammenhängen. Der Mechanismus des Zusammenhangs scheint vielfältig zu sein, und nur Teilbereiche, etwa Rückenmarkskompressionen durch destruierte Wirbelknochen, können als in ihrer Pathogenese wirklich aufgeklärt gelten.

CHAZOT u. Mit. (1976) fanden bei 1062 Patienten mit Gammopathien, die über einen Zeitraum von 12 Jahren beobachtet wurden, 105 Fälle mit neurologischen Affektionen (9,8 %). Dabei war eine gewisse Differenzierung zwischen den einzelnen monoclonalen Gammaglobulinfraktionen erkenntlich, als bei IgM-Paraproteinämien signifikant weniger Rückenmarkserkrankungen, bei IgA-Paraproteinämien signifikant weniger periphere Nervenerkrankungen auftraten.

Im Folgenden sollen hier die neurologischen Komplikationen zu den drei grossen, klinisch relevanten Krankheitsbildern von paraproteinämischen Hämoblastosen zugeordnet werden, nämlich dem Plasmozytom, der Macroglobulinämie Waldenström und den benignen Gammopathien. Die Autoren sind sich bewusst, dass diese Trennung in pathomechanistischer Hinsicht nicht generell aufrecht zu erhalten ist, als einige neurologische Schädigungen wahrscheinlich einen unabhängig von der klinischen Krankheitsentität gemeinsamen Vorgang darstellen. Jedoch scheint diese Trennung im Sinne einer besseren klinischen Übersichtlichkeit und Verwertbarkeit noch gerechtfertigt.

1.1. Plasmozytom und mögliche neurologische Komplikationen

1.1.1. Klinik und Diagnose des Plasmozytoms

Das Plasmozytom (Synonym: Morbus Kahler; Unterscheidung: solitäres und multiples Myelom) gehört zur Gruppe der sogen. "paraproteinämischen Hämoblastosen" und geht in der Regel mit der Sekretion eines monoclonalen Proteins einher. Allerdings sind gesicherte Fälle von Plasmozytomerkrankungen, bei denen keine Paraproteine nachgewiesen werden konnten, beschrieben. (KANZOW 1959, WUHRMANN 1963, FATEH-MOGHADAM 1974). Die Ätiologie der malignen Transformation einer B-Zelle als Ursprung der Erkrankung ist unklar. Diskutiert wird in erster Linie eine Genmutation im Sinne einer spontanen somatischen Mutation, wie auch einer genetischen Disposition und eine Virusgenese.

Die verschiedenen Autoren geben die Häufigkeit meist in der Größenordnung von 4/100 000 (WALDENSTRÖM 1970) an, wobei geographische Unterschiede eruiert wurden (SNAPPER u. KAHN 1971). Am häufigsten betrifft das Plasmozytom Menschen zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr (FATEH-MOGHADAM 1974). Die klassische Kahler'sche Trias mit Schmerzen, Kachexie und Proteinurie bestimmt dank verbesserter Diagnostik nur noch selten das klinische Bild. Der Beginn der Erkrankung geht ohne Symptome einher, wobei die Patienten erst nach einiger Zeit den Arzt wegen allgemeiner Prodromalerscheinungen konsultieren. Knochenschmerzen finden sich bei 80 - 90% der Patienten (FATEH-MOGHADAM 1974); darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Infektneigung, zu Spontanfrakturen und neurologischen Erscheinungen. Ebenfalls die Nieren, das RES, der Gastrointestinaltrakt, die Augen, die Haut und das Gefäßsystem können mitbetroffen sein.

Das Plasmozytom ist durch verschiedene, in ihrer diagnostischen Wertigkeit unterschiedliche biochemische Veränderungen des Blutes, des Urins und gegebenenfalls auch des Liquors gekennzeichnet.

Zu den relativ spezifischen Veränderungen gehören Dys- und Paraproteinämien und -urien, zu den unspezifischen BKS-Erhöhung, Hypercalcämie, Kreatininerhöhung und Blutbildveränderungen.

FATEH-MOGHADAM (1974) nennt 3 charakteristische Kriterien zur Diagnostik des Plasmozytoms. (bei Vorliegen von zwei Befunden sei an der Diagnose kaum zu zweifeln):

- 1) Immunelektrophoretischer Nachweis einer Paraproteinämie und/oder -urie
- 2) Plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks
- 3) Typische Skelettveränderungen

SILVERSTEIN und Mit. (1963) geben bei ihrer Untersuchung von 277 Patienten folgende Diagnosekriterien für ein Multiples Myelom an:

- 1) Autopsisch oder bioptisch gesicherte Histologie
- 2) Knochenmarkspunktionsbefund mit mehr als 15% Plasmazellen
- 3) Proteinzacke in Serum- oder Urinelektrophorese
- 4) Bence-Jones-Proteinurie
- 5) Röntgenologische Knochendestruktionen

1.1.2. Mögliche neurologische Komplikationen des Plasmozytoms

Die Angaben über den Prozentsatz der bei Plasmozytom-erkrankungen auftretenden neurologischen Symptomatik schwanken zwischen 17% und 45% (KENNY u. MALONEY 1957, SILVERSTEIN u. DONIGER 1963, SNAPPER u. KAHN 1971, AMBROZY u. Mit. 1972).

SILVERSTEIN u. DONIGER (1963) untersuchten 277 Fälle von Plasmozytom; ca 50% hatten eine neurologische Affektion. Bei 27 Patienten (10%) kam es zu einer Kompression des Rückenmarks oder der Cauda equina. Bis auf einen Fall war bei allen eine extradurale Raumforderung ausgehend vom Knochenmark der Wirbelsäule verantwortlich. Eine Einbeziehung von Hirnnerven fand sich bei 7 Patienten (2,5%). In Einklang mit anderen Autoren wird erklärt, dass die Symptomatik meist durch Kompression entstehe, jedoch wird auch auf seltene Fälle einer Invasion des Gehirns verwiesen (BERKHEISER 1924, TILDEN 1941). 62 Patienten (23%) hatten eine Beteiligung von Nervenwurzeln, als deren Pathogenese in erster Linie eine tumoröse Kompression und eine Knochen-destruktion diskutiert wird. Auch hier wird aber ein Fall von zellulärer Invasion der Nervenwurzeln zitiert (BROWNELL 1950). Eine periphere Neuropathie prägte bei 10 Patienten (3,5%) die neurologische Symptomatik; dabei konnte keine griffige Erklärung des Pathomechanismus bei 9 Patienten mit sensomotorischen Ausfällen gefunden werden. Bei 2 autopsisch gesicherten Fällen kam eine generalisierte Amyloidose zur Darstellung. Allgemein wird zur Diskussion gestellt: ein paraneoplastischer Vorgang (VICTOR u. Mit. 1958), ein Zusammenhang mit der Amyloidose (CLARKE 1956) und eine metastatische Invasion (BARRON 1959).

Auf metabolische Kausalität werden psychoorganische Veränderungen und Grand Mal Anfälle zurückgeführt. Für 8 Fälle wird eine schwere Anämie als Ursache neurologischer Ausfälle betrachtet.

Als Nebenwirkung der Therapie verstehen die Autoren das Auftreten einer Trigeminusneuralgie bei Behandlung mit 4,4' - stilbenedicarboxamidin und von Verwirrheitszuständen bei Steroidbehandlung. Darüber hinaus wird von einem Fall mit Herpes Zoster und 6 x positivem Babinski-Phänomen ohne weitere Manifestation berichtet.

Im Rahmen dieser Arbeit erscheint interessant, dass bei 2 Patienten eine symptomatische Erkrankung des Rückenmarks ohne Befund im Myelogramm und Liquor festgestellt wurde und als Konsequenz ein unbekannter "toxischer" Faktor diskutiert wird.

AMBROZY u. Mit. (1972) untersuchten 53 Patienten mit der Diagnose Plasmozytom bzw. Multiples Myelom, wobei 24 Fälle (45%) eine neurologische Symptomatik boten und in 8 Fällen (15%) das Nervensystem die erste Krankheitsmanifestation darstellte. Die Autoren berichten in 1 Fall von einer Kompressionsschädigung des Rückenmarks, in 3 Fällen von Rückenmarks-Querschnittsläsionen mit radikulären Symptomen, in 17 Fällen Symptome von Seiten der Rückenmarkswurzeln und in 1 Fall von der Beteiligung der peripheren Nerven. In Übereinstimmung mit SILVERSTEIN und DONIGER (1963) nehmen damit die radikulären Symptome den grössten Anteil ein. Mit dem Verhältnis 3 : 1 waren die Männer absolut häufiger von neurologischen Komplikationen betroffen, obwohl diese Angabe wegen fehlender Information über den Geschlechtsproportz in der Gesamtpatientenzahl kritisch zu betrachten ist. Der Altersgipfel lag zwischen 50 und 70 Jahren. Neben den schon bei SILVERSTEIN und DONIGER (1963) aufgeführten Kompressionssyndromen weisen AMBROZY und Mit. auch auf die Möglichkeit einer Infiltration der Dura hin.

PRANGE u. Mit. (1979) berichten über 45 Patienten mit Koinzidenz von monoclonaler Gammopathie und neurologischer Symptomatik, von denen bei 17 Fällen die Krankheit sich erstmals durch Störungen des Nervensystems zeigte.

Bei 41 Patienten handelte es sich um ein Plasmozytom, bei 4 Fällen um einen Morbus Waldenström. Die Patienten wurden gemäss ihrer neurologischen Erscheinungen in 6 Gruppen zusammengefasst (Gruppe I: Schmerzsyndrome ohne neurologische Ausfälle - 7 Fälle; Gruppe II: Mono- und Polyneuropathien - 7 Fälle; Gruppe III: radikuläre Syndrome - 10 Fälle; Gruppe IV: Gefässprozesse - 12 Fälle; Gruppe V: spinale Kompressionssyndrome - 8 Fälle; "Gruppe VI": 1 Patient mit cerebrospinaler Plasmozytominfiltration).

Als Ursache für die auftretenden Polyneuropathien werden eine toxisch, metabolische Genese (WALSH 1971), ein paraneoplastischer Prozess (VICTOR u.Mit. 1958), eine Myelomzellinvasion (BARRON 1959), eine Immunglobulindeponierung (CHAZOT u.Mit. 1976) und eine Amyloidablagerung (DAVIES-JONES 1971) diskutiert. Als Pathogenese der radikulären Syndrome wird in erster Linie eine mechanische Läsion durch wuchernde Plasmozytome angenommen. In dieser Gruppe befand sich auch die Hälfte der Morbus Waldenström Patienten. Die Kranken der Gruppe IV boten hinsichtlich Symptomatik und Verlauf ein inhomogenes Bild. Neben anderen rheologischen Faktoren machen die Autoren hier vor allem ein Hyperviscositätssyndrom verantwortlich; sie finden allerdings die Häufung von Morbus Waldenström bei dieser Genese nicht bestätigt. Bei Gruppe V, für deren Pathomechanismus intra- und extradurale Raumforderungen angenommen werden, wird auf McKISSOCK (1961) verwiesen, der bei spinalen Tumoren einen Plasmozytomanteil von 4,4 % fand. Die Autoren ziehen neurotoxische, indirekte Prozesse immerhin in Erwägung.

Der Patient mit der diffusen, vorwiegend leptomeningealen Plasmozytomzellen-Infiltration und hohen Liquorzellwerten stellt in der Literatur eine Seltenheit dar.

Die Autoren nennen als mögliches Zustandekommen eine hämatogene Aussaat, eine Penetration bei benachbarten knöchernen Herden und eine neoplastische Transformation pluripotenter Mesenchymzellen.

Die Angaben über das prozentuale Auftreten der neurologischen Erscheinungen als erstes Krankheitszeichen vor Entdeckung des Plasmozytoms in Bezug auf die Gesamtzahl der neurologischen Komplikationen schwanken bei SILVERSTEIN und DONIGER (1963), AMBROZY u. Mit. (1972) und PRANGE u. Mit. (1979) zwischen 32 und 38 %. In 4 % der 116 Fälle, die LEBON u. Mit. (1956) berichten, war die neurologische Symptomatik die erste Krankheitsmanifestation.

1.1.2.1. Peripheres Nervensystem

Erscheinungen des peripheren Nervensystems als Komplikationen eines Plasmozytoms finden ausser bei den schon zitierten SILVERSTEIN, AMBROZY und PRANGE, die einen Inzidenzanteil dieser Erkrankungsform am Gesamten der neurologischen Symptomenpalette zwischen 4 und 16 % angeben, Erwähnung auch bei LEVISON und MOLLER (1924), LEVISON (1933), DAVISON (1937), BING u. Mit. (1937), SCHEINKER (1938), KURNICK u. YOHALEM (1948), LAWRENCE und ROSENTHAL (1949), WHITE und TILLINGHAST (1950), SNAPPER u. Mit. (1953), MADONICK und SOLOMON (1953), ESTES und MILLIKAN (1954), CLARKE (1956), KENNY und MALONEY (1957), VICTOR u. Mit. (1958), BARRON u. Mit. (1960), AGNAYO (1964), MORLEY (1967) und HESSELVIK (1969). Dabei handelt es sich teilweise um kurz beschriebene oder zweifelhafte Fälle.

VICTOR u. Mit. (1958) veröffentlichten 5 Kasuistiken eines Zusammentreffens von Multiplem Myelom mit Polyneuropathie, von denen 3 verstorbene Patienten einer Obduktion unterzogen wurden. Dabei handelte es sich bei 4 Kranken um eine sensorimotorische, bei einem Patienten um eine sensorische Form. Weder konnte pathologisch ein Anhaltspunkt für eine Kompression nervaler Strukturen durch das Myelom oder durch Wirbelsäulenveränderungen, noch mikroskopisch eine zelluläre Infiltration der Nerven gefunden werden. Axon und Myelinscheiden waren zerstört, wobei die Degeneration peripherer Nerven in distalen Segmenten ausgeprägter war als in proximalen.

Es kam zu einer sekundären Degeneration der Vorderhornzellen. Da ebenfalls keine Amyloidablagerungen gefunden wurden, stellen die Autoren in Verweis auf Koinzidenzberichte von Carcinom und Polyneuropathie (DENNY-BROWN 1948, LENNOX 1950, ELKINGTON 1952, KREMER 1952, DODGSON 1953, HENSON 1954, HEATHFIELD 1954) ein paraneoplastisches Syndrom zur Diskussion.

SNAPPER u.Mit. (1953) beschreiben das Vorkommen von peripherer Neuritis bei Multiplem Myelom, ohne eine direkte Einbeziehung von Nerven oder Nervenwurzeln nachweisen zu können.

KURNICK und YOHALEM (1948) veröffentlichten 3 Fälle von Multiplem Myelom mit Zeichen einer Polyneuropathie.

Von progressiven senso-motorischen Ausfällen bei einer 43 jährigen Frau berichten ESTES und MILLIKAN (1954).

CLARKE (1956) schliesslich stellt einen unzweifelhaften Fall von Polyneuropathie vor.

Alle drei Autoren vermuten, dass die neurologische Erscheinung ohne eine direkte Einflussnahme des Tumors auf das Nervengewebe zustande kam, wiewohl dies zwar klinisch, aber nicht pathologisch bestätigt werden konnte.

Dagegen konnten DAVISON (1937) und SCHEINKER (1938) ihre Fälle von Polyneuropathie durch Obduktion untermauern. Beide fanden eine Demyelinisierung und Degeneration peripherer Nerven, ohne dass dies als direkte Auswirkung des Tumors nachgewiesen werden konnte.

Einen pathologisch-anatomisch gut fundierten Fall berichten auch YU u.Mit. (1976). Der 53 jährige Mann litt unter Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen. Zusätzlich wurde der Befund eines mediastinalen Lymphknotentumors vom Plasmazell-Typ erhoben. Wenn auch Angaben über den immunoelektrophoretischen Nachweis von monoclonalen Paraproteinen fehlen, so wird doch eine leicht erhöhte IgG Fraktion ohne Antikörpermangelsyndrom und ein erhöhter Liquoreiweisswert beschrieben.

Die Sektion ergab eine Degeneration der Vorderhornzellen, sowie eine leichte Demyelinisierung der Nervenwurzeln und der peripheren Nerven ohne Amyloidnachweis. Es war keine Infiltration mit Lymphozyten erkennbar.

Die Diagnose eines Multiplen Myeloms wird für unwahrscheinlich gehalten, wenn auch der Mediastinaltumor von z.T. unreifen Plasmazellen durchsetzt war und auch das Knochenmark eine geringgradige Plasmazytose zeigte. Wenn damit die internistische Diagnose auch unklar bleibt, so ist dieser Fall jedoch wahrscheinlich im pathogenetischen Zusammenhang mit den oben erwähnten Beschreibungen zu sehen.

1.1.2.2. Zentrales Nervensystem

Die Rückenmarkskomplikationen des Plasmozytoms sollen hier nur insoweit zu einer ausführlichen Erwähnung kommen, als sie nicht Gegenstand einer indirekten Kohärenzhypothese von monoclonalen Gammopathien und motorischen ZNS-Degenerationen sind, die im thematischen Rahmen dieser Arbeit einer gesonderten Erwähnung bedarf.

Nach den Arbeiten von SILVERSTEIN, AMBROZY und PRANGE liegt der Prozentsatz von Rückenmarksaaffektionen mit und ohne nachweisbarem pathologisch-anatomischem Substrat am gesamten neurologischen Komplikationsspektrum zwischen 16 und 21 %.

CLARKE (1956) veröffentlichte 20 eigene Fälle einer teils operativ, teils autopsisch gesicherten Rückenmarkskompression bei Plasmozytom und fand weitere 204 Fälle in der Literatur. Mit der Inzidenzangabe von etwa 20 % dieser Affektion liegt CLARKE in dem oben angegebenen Bereich. Bei 85 % der Patienten war die neurologische Symptomatik die erste Manifestation des Myeloms. Bei 16 Kranken stellte sich die Destruktion von Knochen als der Pathomechanismus dar, wobei die BWS am häufigsten betroffen war; bei vier Kranken lag eine Kompression des Rückenmarks durch ein epidurales Myelom vor.

Unter den Angaben, dass erstens ein Plasmozytom niemals seinen Ursprung im Nervengewebe habe und zweitens die Dura eine relativ invasionsresistente Tumorbarriere darstelle, verweist CLARKE auf die selten beschriebenen Fälle eines Myeloms der Dura. Unter seinen 20 Kasuistiken befindet sich nur 1 Patient mit einem, wie CLARKE glaubt, gesicherten solitären, epiduralen Plasmozytom.

Die Hypothese einiger Autoren von einer "toxin"-vermittelten Rückenmarksauffektion bei Plasmozytom wird von CLARKE angezweifelt. Er bekräftigt darüber hinaus, dass die Abwesenheit röntgenologisch abnormer Befunde keinesfalls eine Rückenmarkskompression ausschliesse.

JACOX und KAHN (1933) berichten über 2 Fälle einer plasmozytomverursachten ossären Rückenmarkskompression und zitieren 3 Fälle aus der Literatur.

Bei dem ersten Patienten prägten Sensibilitätsausfälle und motorische Störungen, bei dem zweiten eine Paraparese der Beine mit Pyramidenbahnzeichen die neurologische Symptomatik. Bei beiden Fällen führte eine Laminektomie als palliative Therapie zu einer deutlichen Remission der neurologischen Ausfälle.

Die Wichtigkeit einer Laminektomie mit postoperativer Strahlen- und Chemotherapie betonen auch DAHLSTRÖM u. Mit. (1979). Sie untersuchten retrospektiv 20 Fälle einer kompressionsbedingten Paraplegie. Bei 8 Patienten genügten Tomographie-Aufnahmen dem Nachweis der Läsion; bei 12 Patienten brachte erst eine Myelographie Klarheit über die Lokalisation.

In Analogie zu CLARKE war die BWS am häufigsten betroffen. Ebenfalls in Übereinstimmung zu den oben erwähnten Autoren waren radikuläre Schmerzsyndrome wichtige Frühsymptome. Es sei hier noch erwähnt, dass sich unter den 20 Fällen ein Patient mit einem asekretorischen Plasmozytom befand.

Die Fälle einer Rückenmarksaffektion, die SENATOR (1899), NONNE (1906), KREUZER (1926), LINDEBOOM (1941) und SCULLY (1977) veröffentlichten, kommen an anderer Stelle in engerem Bezug zu der thematischen Konzeption dieser Arbeit zur Erwähnung.

Das Gehirn kann auf unterschiedliche Weise durch ein Plasmozytom in Mitleidenschaft gezogen werden. THEOLOGIDES u.Mit. (1966) und FATEH-MOGHADAM (1974) beobachteten multiple Hirnabszesse und cerebrale Toxoplasmosen.

Zu den weniger häufigen neurologischen Komplikationen gehören plasmazelluläre Tumordinfiltrate mit intracraniellen Raumforderungen (ERBSLÖH 1958, KRAMER 1963, FUJJWARA 1980).

MALDONADO u.Mit. (1970), die ein auf die Meningen beschränktes Myelom ohne Knochenbeteiligung bei einer 40 jährigen Frau beschreiben, verweisen auf die bis dato erschienenen Veröffentlichungen ähnlicher Fälle (CLARKE 1954, MEDOC 1961, WEINER 1966, MOSSY 1967, GRAVANIS 1969).

WEINER (1966) konnte dabei im Liquor ein Paraprotein nachweisen, das im Serum nicht auffindbar war.

Ebenfalls SOFFER u.Mit. (1982) konnten bei einem Patienten mit einem solitären duralen Plasmozytom nur im Liquor das monoclonale Gammaglobulin nachweisen. Auf die besondere Bedeutung von elektrophoretischen Liquorbefunden bei der Diagnose von solitären intracraniellen Plasmozytomen weisen SIEGAL u.Mit. (1981) hin.

SPAAR und ARGYRAKIS (1972) fanden bei einem Patienten mit schweren cerebralen Symptomen - es wurde ein leptomeningeales IgA-Plasmozytom diagnostiziert - Myelomzellen im Liquor. Diese Beobachtung wurde von ENGELHARDT und PATZOLD (1973) bestätigt, bei deren Fall der Nachweis der Tumorzellen erst die entscheidende Diagnose ermöglichte.

AFIFI (1974) schliesslich fand bei myelographischen Untersuchungen von 38 Patienten 2 Fälle mit einem meningealen Myelom, bei denen ebenfalls Plasmazellen im Liquor nachgewiesen wurden.

KRUMHOLZ u.Mit. (1982) halten sogar auf Grund ihrer Erfolge bei 2 Patienten diese Art des Plasmozytoms für einen heilbaren Gehirntumor.

Eine progressive multifocale Leukenzephalopathie wurde von einigen Autoren beobachtet (BETHLEN u.Mit. 1964, DEL DUCA und MORNINGSTAR 1967). WAKSMAN und ADAMS (1962) diskutieren eine Virusinfektion bei verminderter Resistenzlage als möglichen Pathomechanismus.

Zu weiteren cerebralen Symptomen kann es durch das Coma paraproteinämicum (WUHRMANN 1956) mit psychischen Störungen im finalen Stadium als Ausdruck einer proteinbedingten rheologischen Störung kommen. Davon zu differenzieren ist das Hypercalcämie- und Hyperkaliämie-bedingte Elektrolythkoma.

Im Rahmen einer rheologischen Störung ist auch wahrscheinlich das von GREMSE und PRANGE (1978) beobachtete Arteria spinalis anterior-Syndrom bei einem Plasmozytom zu sehen.

1.2. Morbus Waldenström und mögliche neurologische Komplikationen

1.2.1. Klinik und Diagnose des Morbus Waldenström

Der Morbus Waldenström entsteht durch eine monoclonale neoplastische Transformation von IgM-bildenden Plasmazellen. Als Ätiologie, die noch als unklar betrachtet werden kann, stehen im Prinzip dieselben Hypothesen, die beim Plasmozytom angenommen werden, zur Diskussion.

Der Morbus Waldenström nimmt eine Mittelstellung zwischen dem Plasmozytom und den malignen Lymphomen ein.

Die absolut gesehen seltene Erkrankung hat im Rahmen der paraproteinämischen Hämoblastosen nach dem Plasmozytom die zweitgrösste Häufigkeit. Wie schon das Plasmozytom kommt diese Krankheit im höheren Lebensalter, vorwiegend bei Patienten zwischen 50 und 75 Jahren vor (WALDENSTRÖM 1958, IMHOF u.Mit. 1959).

Die Verwandtschaft mit dem Multiplen Myelom zeigt sich auch in einigen klinischen Aspekten: Ein oft über Jahre gehender symptomloser Verlauf mit dann beginnender Einschränkung der Vitalität und eine Infektneigung sind typisch. Doch kommt es dann in 30 - 50 % der Fälle (FATEH-MOGHADAM 1974) zu Lymphadenopathie und Hepato-Splenomegalie. Anämie, hämorrhagische Diathese bei Thrombozytopenie und periphere Durchblutungsstörungen können ebenfalls als häufige Symptome gewertet werden.

Im Gegensatz zum Plasmozytom kommt es weniger oft zu Niereninsuffizienz und Knochenschmerzen. Dagegen treten bisweilen durch Infiltration von Haut und Speicheldrüsen klinisch eindrucksvolle Bilder einer Facies leontina oder eines Mikulicz Syndroms auf.

Die Diagnose und Differentialdiagnose stützt sich entscheidend auf zwei Säulen: den serologischen und den histologischen Befund.

Der M-Gradient in der Serumelektrophorese entspricht einer in der Immunelektrophorese nachzuweisenden IgM-Paraproteinämie, die nur selten mit einer Paraproteinurie vergesellschaftet ist (SNAPPER und KAHN 1971).

Das Knochenmark zeigt eine Durchsetzung mit kleinen nacktkernigen und grösseren lymphoiden Zellen, in diffuser oder bisweilen herdförmiger Anordnung, sowie eine Vermehrung von Plasmazellen und Gewebsmastzellen (TISCHENDORF und HARTMANN 1950, WALDENSTRÖM 1958) und eine stärkere Retikulin-faserbildung bis zur Markfibrose (BRÜCHER 1956).

Ein ähnliches Bild findet man auch in den lymphatischen Organen.

1.2.2. Mögliche neurologische Komplikationen des

Morbus Waldenström

Bei etwa 25 % der Erkrankungen an Morbus Waldenström kommt es zu einer Symptomatik von seiten des Nervensystems (LOGOTHETIS u.Mit. 1960, BODECHTEL u.Mit. 1966, COHEN u.Mit. 1966, FATEH-MOGHADAM 1974).

Im Gegensatz zum Plasmozytom treten Kompressionen des Nervensystems durch Knochendestruktionen kaum auf, da das Skelett bei Morbus Waldenström nur selten involviert wird.

Jedoch spielt die perivaskuläre Infiltration im Bereich des Nervensystems laut einiger Autoren die grösste Rolle (BICHEL u.Mit. 1950, KAPPELER u. Mit. 1958, DUTCHER und FAHEY 1959, BODECHTEL 1966, FATEH-MOGHADAM 1974).

SOLOMON (1965) beschrieb bei 27 Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström die Rolle der Serumviskosität als möglichen Pathomechanismus. Er betont dabei im Hinweis auf die Literatur, dass im Gegensatz zum Plasmozytom bei der Makroglobulinämie extrem hohe Viskositätswerte des Serums gefunden würden, was in direktem Zusammenhang mit einigen neurologischen Erscheinungen stünde. So konnte eine plasmapheretische Reduktion der Serumviskosität in manchen Fällen eine Besserung der neurologischen Manifestationen herbeiführen.

In 19 Fällen fand sich eine Retinopathie mit Gefässveränderungen, Hämorrhagien, Exsudaten und Papillenödem, deren Schwere direkt mit der Viskosität zu korrelieren schien. Tatsächlich kam es durch Plasmapherese zur Besserung der Symptomatik.

Ebenso besserte die Senkung der Viskosität den Kopfschmerz, der bei 4 Patienten auftrat, die Anfälle und vorübergehenden apoplektischen Syndrome bei einem Patienten, sowie die Störungen des Gehörapparates bei einem von zwei Patienten. In zwei Fällen eines Coma paraproteinemicum liegen keine Angaben über eine Plasmapherese vor.

Keinerlei Besserung brachte diese Methode aber bei 5 Patienten mit einer peripheren Neuropathie, deren Serumviskosität ohnehin nur wenig über der Norm lag und von denen ausserdem je einer ein Sarkom und eine Amyloidose aufwies, was an anderer Stelle als möglicher Pathomechanismus diskutiert wird.

In gleicher Weise kam es auch bei einem Fall mit Symptomen motorischer Schädigungen des ZNS zu keiner Besserung. Dieser Fall wird, da er im engeren thematischen Rahmen dieser Arbeit liegt, in einem eigenen Kapitel ausführlich erörtert.

Bei der Obduktion von 9 Patienten fanden sich in 2 Fällen focale Durainfiltrate durch lymphocytoide Plasmazellen, in einem Fall perivaskuläre plasmacytoide Zellinfiltrate im ZNS, die auch schon von BICHEL u. Mit. (1950) beschrieben wurden.

Als Ursache für die mit Erfolg behandelte Gruppe von Symptomen wird von SOLOMON eine viskositätsbedingte Reduktion des Blutflusses mit Gewebsanoxie, sowie eine erhöhte Blutungsneigung, für die andere Gruppe ein paraneoplastisches Syndrom oder Autoantikörper diskutiert.

BING und NEEL (1936) und BING, FOG, NEEL (1937) berichten über 3 Patienten mit starker Müdigkeit, hämorrhagischer Retinitis und Hyperglobulinämie, wobei nach einiger Zeit noch eine spastische Hemiparese, Taubheitsgefühl in den Armen, ein Gesichtsfelddefekt und eine Lymphozytäre Pleozytose zu finden war. Post mortem wurden ausgedehnte perivaskuläre Lymphozyten- und Plasmazelleninfiltrationen der Meningen festgestellt.

Nach Beschreibung des Morbus Waldenström wurden diese Fälle retrospektiv als eine besondere Form dieser Erkrankung angesehen und als "Bing-Neel-Syndrom" etikettiert.

Bei SOLOMON (1965) ist eine Erkrankung des ZNS bei Makroglobulinämie grundsätzlich als "Bing-Neel-Syndrom" betitelt.

KAPPELER u.Mit. (1958) sprechen dagegen von einem "Bichel-Bing-Harboe-Syndrom" und WALDENSTRÖM (1958) selbst von einem Guillain-Barré-Syndrom mit Hyperglobulinämie.

1.2.2.1. Peripheres Nervensystem

Eine Affektion der peripheren Nerven dürfte eine der häufigsten neurologischen Komplikationen des Morbus Waldenström sein. Nach JULIEN u.Mit. (1978) ist die sensorische Neuropathie die häufigste aller Affektionen des Nervensystems. Eine Polyneuropathie kommt nach LOGOTHETIS u.Mit. (1960) in 25 % der Fälle mit Morbus Waldenström vor. Eine sensomotorische Neuropathie wird bei 2 Fällen von VITAL (1975) berichtet. PRANGE u.Mit. (1979) beobachtete bei 2 seiner 4 Waldenström-Patienten radikuläre Syndrome.

Als mögliche Pathomechanismen werden in der Literatur das bereits erwähnte Hyperviskositätssyndrom (FAHEY u.Mit.1965, SOLOMON 1965) und perivaskuläre oder direkte Tumorzellinfiltrate (AARSETH u.Mit. 1961), sowie eine PAS positive Substanz im Peri- und Endoneurium (DARNLEY 1962), eine Amyloidose (MICHON u.Mit. 1959, NICK u.Mit. 1963), ein Defizit an Cocarboxylase (ENDTZ 1960), metabolische und immunologische Faktoren diskutiert.

PROPP u.Mit. (1975), wie auch davor schon SLUGA (1970) und IWASHITA u.Mit. (1974), fanden anti-IgM-floureszierende Ablagerungen an den Myelinscheiden. PROPP vermutete, dass die Ablagerungen zu einer Permeabilitätssteigerung der Membranen führen könnten, was das beobachtete Ödem und die Zerstörung der Myelinscheiden zur Folge hätte.

JULIEN u.Mit. (1978) berichten über eine 53 jährige Frau mit einer Polyneuropathie bei Morbus Waldenström. Eine Biopsie eines peripheren Nerven zeigte Veränderungen der lamellären Myelinscheidenstruktur.

Immunfluoreszenzmikroskopisch konnte IgM-positive Ablagerungen an den Nervenscheiden festgestellt werden.

Die Autoren halten es unter anderem für möglich, dass es bei einem durch Alkohol oder Diabetes vorgeschädigten Nerven zu einer passiven Absorption der Gammaglobuline kommen könne, obwohl sie bei ihrem eigenen Fall weder Alkoholabusus noch Diabetes mellitus nachweisen konnten. In Zusammenhang mit den Ergebnissen von HAUPTMANN und THOMAS (1974), die eine Antikörperreaktion von monoclonalem IgM gegen Albumin feststellten, wird auch ein immunreaktiver Prozess diskutiert.

Auch LATOV und Mit. (1980) konnten bei einer monoclonalen IgM-kappa-Gammopathie ohne klinischen Morbus Waldenström unter dem Bild einer peripheren Neuropathie IgM-Antikörper gegen Myelinscheiden nachweisen. Dies lässt vermuten, dass dieser Vorgang nicht unbedingt mit dem Vollbild des Morbus Waldenström vergesellschaftet ist, sondern ein Vorgang der Paraproteine generell und deshalb auch in Zusammenhang mit den benignen Gammopathien zu sehen ist.

HÄGGBLOM und SCHEELE (1979) erörtern einen anderen möglichen pathologischen Prozess; sie berichten über einen 66jährigen Mann im Frühstadium eines Morbus Waldenström mit Cryoglobulinämie, Raynaud-Phänomen, Purpura und Polyneuropathie.

Die histopathologische Untersuchung des Nervus suralis ergab eine endoneurale Vasculitis mit Infiltration eosinophiler und neutrophiler Granulozyten bei einer Verminderung myelinisierter Nervenfasern. Die Autoren halten dies für eine kältinduzierte Auswirkung der Cryoglobuline auf die Mikrozirkulation.

MATZKE u. Mit. (1964) beschrieben einen Fall unklarer Polyneuropathie bei einer "Mischform" zwischen Morbus Waldenström und chronisch lymphatischer Leukämie.

1.2.2.2. Zentrales Nervensystem

Symptome von Seiten des ZNS, für deren Pathogenesediskussion das bereits Gesagte gilt, werden von verschiedenen Autoren beschrieben (MANDEMA 1954, KAPPELER u.Mit. 1958, McKAY u. Mit. 1956, MATZKE u.Mit. 1964, SOLOMON 1965, BODECHTEL u.Mit. 1966, PETERS u.Mit. 1968, BAUER u.Mit. 1977).

Dabei kann es zu Ataxie, Taubheit, Lethargie, Dysarthrie, synkopalen Anfällen, Bewusstseinsstörungen, psychoorganischen Veränderungen, progressiver multifocaler Leukenzephalopathie, komatösen Zuständen, tödlichen Gehirnblutungen und Subarachnoidalblutungen kommen (FATEH-MOGHADAM 1974).

Die Autoren, deren Untersuchungen Gegenstand der engeren Betrachtung dieser Arbeit sind, werden in einem gesonderten Kapitel erörtert.

1.3. Benigne monoclonale Gammopathien und mögliche neurologische Komplikationen

1.3.1. Klinik und Diagnose der benignen monoclonalen Gammopathien

Paraproteinämien, bei denen keine Erkrankungen des lymphoretikulären Systems nachgewiesen werden konnten, wurden von verschiedenen Autoren beschrieben (LAURELL 1968, WALDENSTRÖM 1970, ELIZADE u.Mit. 1970, POLLI 1972, ZAWADZKI u.Mit. 1972).

Im Gegensatz zu den "malignen" Paraproteinämien kann bei den "benignen" Gammopathien kein pathologisches Substrat im Sinne eines neoplastischen Prozesses gefunden werden. Es ist fraglich, ob es sich dabei überhaupt um eine Entität eines Krankheits- bzw. Erscheinungsbildes handelt.

Die These, es könnte sich um ein Prämyelom handeln, ist, wie FATEH-MOGHADAM (1974) betont, von wichtiger diagnostischer und eventuell therapeutischer Bedeutung (WALDENSTRÖM 1952, ENGELHARDT 1964, NORGAARD 1964, MÄRKI u.Mit. 1965, SCHNEIDER u.Mit. 1971).

Benigne Gammopathien wurden aber auch über einen langen, bis zu 21 Jahre dauernden Zeitraum bei gesunden Personen beobachtet, ohne eine Änderung festzustellen (OLHAGEN u.Mit. 1955, RADL u.Mit. 1964, HÄLLEN 1966, KNEDEL u.Mit. 1968, WALDENSTRÖM 1970 und AXELSSON u.Mit. 1972).

Angesichts der extrem lang angenommenen Manifestationszeit eines Myeloms können diese Ergebnisse aber ein Prämyelom nicht vollständig ausschliessen. Auch die Fälle, bei denen es zu einer vorübergehenden Paraproteinämie kam (SELTGMANN u.Mit. 1966, HOBBS 1969, WALDENSTRÖM 1970), könnten als eine möglicherweise gelungene Tumorabwehr des Körpers im Frühstadium gedeutet werden.

Die Möglichkeit einer reaktiven monoclonalen Globulinvermehrung durch virale und bakterielle Infekte wird von SCHOBEL u.Mit. (1965) und OSSERMANN u.Mit. (1965) angenommen. Doch wie WALDENSTRÖM (1970) und FATEH-MOGHADAM (1974) bemerken, spricht das Fehlen einer spontanen Rückbildungstendenz dagegen.

SCHEURLIN (1963) und WALDENSTRÖM (1970) diskutieren einen Autoimmunprozess, bei dem die Paraproteine als Antikörper fungieren. Eine angeborene Anomalie der Globulinsynthese wird von PETITE u.Mit. (1970) und SCHOBEL u.Mit. (1961) als mögliche Ursache angesehen.

FATEH-MOGHADAM (1974) fasst folgende Punkte zur benignen Paraproteinämie zusammen:

- 1) Carcinome, Entzündungen und Autoimmunerkrankungen sind oft mit dieser Gammopathie vergesellschaftet
- 2) Sie tritt auch bei Gesunden auf
- 3) Sie kann teilweise als Prämyelom aufgefasst werden
- 4) Eine chemische bzw. immunologische Methode zur Trennung der benignen von den anderen Paraproteinämien existiert nicht
- 5) Die Konzentration der übrigen, polyclonalen Immunglobuline ist nur selten erniedrigt
- 6) Für die Diagnose ist das klinische Bild und der Verlauf entscheidend.

HOBBS (1967) stellt folgende Kriterien einer benignen Gammopathie auf:

- 1) Es sind keine Symptome erkenntlich, die mit der Paraproteinämie zusammenhängen
- 2) Eine Vergrößerung lymphoretikulärer Organe kann nicht festgestellt werden
- 3) Die Radiologie zeigt keine Befunde
- 4) Das Knochenmark ist normal oder zeigt nur wenig atypische Zellen bei Plasmozytose
- 5) Im Verlauf über 3 Jahre kommt es zu keiner Änderung.

HOBBES kommt auch zu dem Schluss, dass ein Auftreten von Bence-Jones-Proteinen im Urin eine schlechte Prognose impliziert.

Nach FATEH-MOGHADAM (1974) tritt die benigne Gammopathie vorwiegend im fortgeschrittenen Alter und zwar in 1 - 3 % bei Personen über 70 Jahren auf.

Unter den 304 von HOBBES (1967) untersuchten Patienten mit Paraproteinämien machten die benignen Gammopathien 23 % (70 Fälle) aus, worunter sich auch 2 Patienten mit einer transienten Paraproteinämie befanden.

KAHN u. Mit. (1980), die 14 000 Sera untersuchten, geben eine Inzidenz benigner Gammopathien mit 0,4 % in der Gesamtpopulation an.

READ u. Mit. (1978) erwähnen unter 10 000 Blutspendern zwischen 26 und 60 Jahren eine Häufigkeit von 0,1 %, jedoch bei 99 Personen über 90 Jahren eine Inzidenz von 19 %.

1.3.2. Mögliche neurologische Komplikationen der benignen monoclonalen Gammopathien

Während bei den "malignen" Paraproteinämien neurologische Symptome bereits von vielen Autoren beschrieben wurden, ist die Koinzidenz von "benigner" monoclonaler Gammopathie und einer Symptomatik von Seiten des Nervensystems weniger häufig in der uns vorliegenden Literatur. Das liegt einmal an den bereits angeschnittenen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten: so lässt sich aus den Fallangaben einiger Autoren ein benignes Paraproteingeschehen zwar vermuten, jedoch nicht sicher schliessen. Zum anderen können benigne Gammopathien wegen ihrer fehlenden internistischen Symptomatik erst in neuerer Zeit durch labortechnische Verfahren diagnostiziert werden.

MATZKE u. Mit. (1964) veröffentlichten 5 Fälle mit verschiedenen neurologischen Symptomen (hysteriforme Neurose, 2 x Polyneuropathie, hereditäre Ataxie, "kryptogenetische" Myelopathie) mit Paraproteinämien, die weder klinisch einem Plasmozytom noch einem Morbus Waldenström zugeordnet werden konnten und deshalb mit "essentiell" betitelt wurden. Allerdings waren die diagnostischen Massnahmen zu gering, um retrospektiv sicher von benignen Gammopathien sprechen zu können.

KAHN u. Mit. (1980) fanden bei der Untersuchung von 14 000 Sera 56 Patienten mit einem neurologischen Krankheitsbild, die eine Paraproteinämie ohne Malignitätsanzeichen aufwiesen. 3 Patienten davon gaben anamnestisch ein Carcinom an.

Die häufigste Manifestation am Nervensystem war eine periphere Neuropathie in 16 Fällen (28 %). In je 4 Fällen kam es zu cervicaler Spondylose, Motorneuronenerkrankung und Demenz. Je zweimal traten cerebrovasculäre Syndrome und Multiple Sklerose auf. Bei 6 Patienten wurden cerebrale Raumforderungen gefunden.

18 Patienten laufen ohne nähere Angabe unter der Rubrik "Mischtypen". Unter den Patienten mit peripherer Neuropathie fand sich ein überproportionaler Anteil von IgM-Paraproteinämie, der besonders bei demyelinisierenden Formen ausgeprägt war (78 %).

Im Zusammenhang mit der beim Morbus Waldenström beschriebenen peripheren Neuropathie lässt sich hier ein gemeinsamer Pathomechanismus vermuten, wobei nicht maligne Prozesse, sondern zirkulierende Paraproteine die Erkrankung bedingen könnten. So beschreiben LATOV u.Mit. (1980) einen Fall einer monoclonalen IgM-kappa-Gammopathie vergesellschaftet mit peripherer Neuropathie; es konnten keine Anzeichen einer malignen Erkrankung festgestellt werden, jedoch sind die Angaben nicht ausreichend, um sicher eine benigne Gammopathie zu diagnostizieren, was auch von den Autoren nicht festgelegt wird.

Die Autoren wiesen durch Complementfixation und Immunoabsorption nach, dass das monoclonale IgM-Protein gegen Myelinscheiden der Nerven gerichtet war.

DALAKAS und ENGEL (1979), die ebenfalls nicht explizit von einer benignen Form sprechen, fanden 11 Fälle einer chronisch peripheren Neuropathie mit IgG oder IgM monoclonalen Paraproteinen, die über einen Zeitraum von 2-20 Jahren beobachtet wurden. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für ein Myelom, eine Bindegewebserkrankung, eine Amyloidose, eine lymphoproliferative Erkrankung, eine Cryoglobulinämie oder Macroglobulinämie, wiewohl unter anderem Nerven-, Muskel- und Knochenmarksbiopsien durchgeführt wurden.

Die peripheren Nervenbiopsien von 7 Patienten zeigten alle axonale und myelinale Degeneration, mit Vorkommen von Entzündungszellen bei 2 Patienten; Complementablagerungen wurden durch Immunfluoreszenz bei 5 untersuchten Nerven nachgewiesen. Immunsuppressiva führten nur eine leichte Besserung herbei. Die Autoren bringen die Möglichkeit eines "escaped clone" von Plasmazellen, der gegen Antigenstrukturen peripherer Nerven gerichtet ist, sowie den Gedanken einer Permeabilitätsstörung perineuraler Grenzschichten in die Diskussion ein.

READ u.Mit. (1978) veröffentlichten 3 Fälle mit einem Zusammentreffen einer benignen IgG-Paraproteinämie und einer Polyneuropathie. Eine spezifische Bindung der monoclonalen Antikörper im Sinne eines autoimmunologischen Vorgangs konnten die Autoren am post mortem präparierten peripheren Nervengewebe jedoch nicht nachweisen. Sie sehen das in möglichem Zusammenhang damit, dass bis dato dieser Vorgang zwar für IgM-Paraproteinämien jedoch nicht für IgG gezeigt werden konnte. Es wird für denkbar gehalten, dass beide Phänomene durch eine gemeinsame Ursache bedingt sind, etwa durch einen Epstein-Barr-Virus Befall, was auch von CHAZOT u.Mit (1976) in einem Fall diskutiert wird.

Die bisher unter weitgehend exakten Diagnosebedingungen beschriebenen Fälle neurologischer Erkrankungen bei benignen Paraproteinämien stellen in erster Linie Affektionen des peripheren Nervensystems dar. Darüber hinaus gibt es aber Veröffentlichungen von zentralnervösen Störungen, bei denen sich als Nebebefund eine benigne Form der Paraproteinämie zumindest vermuten lässt. Diese Fälle werden in einem späteren Kapitel ausführlich erörtert.

ABRAMS u.Mit. (1982) konnten mit Serum von benignen IgM-Paraproteinämien und peripherer Neuropathien gesundes peripheres Nervengewebe mit IgM-Ablagerungen markieren und damit den Gammaglobulinen einen wichtigen Pathomechanismus bei der Entstehung von peripherer Neuropathie zuweisen.

2. Myatrophische Lateralsklerose (MAL) und ätiologische

Hinweise

2.1. Klinik und Diagnose der MAL

Die MAL ist eine systemdegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems mit Affektion des ersten und zweiten motorischen Neurons. Dementsprechend ist das klinische Bild geprägt einerseits von Parese, Muskelatrophien und Faszikulationen und andererseits von Reflexsteigerungen und Pyramidenbahnzeichen. Der spinalen Form wird eine bulbäre Form gegenübergestellt, die durch Atrophie und Fibrillieren der Zunge, der Mund- und Schlundmuskulatur, sowie durch Schluckstörungen, Veränderungen der Sprache und pathologischen Zwangsweinen oder -lachen gekennzeichnet ist. Sensible und vegetative Ausfälle fehlen, jedoch können meist unspezifische sensorische Störungen zu Beginn vorkommen (LAWYER und NETSKY 1953).

Die MAL ist die häufigste Systemerkrankung des motorischen Nervensystems (KURLAND u.Mit. 1954). Die Häufigkeit liegt bei etwa 4 Erkrankungen auf 100 000 Einwohner, wobei vorwiegend die Altersgruppe zwischen dem 30. und 69. Lebensjahr betroffen wird (WECHSLER 1944, MUMENTHALER 1982, ROTTER 1980). Die Prognose und die therapeutischen Möglichkeiten sind, wenn auch bei einzelnen Formen unterschiedlich, allgemein schlecht.

2.2. Ätiologische Aspekte der MAL

Die Ätiologie der MAL kann als unklar betrachtet werden. Dennoch lassen bestimmte Koinzidenzfaktoren und einige experimentelle Ansätze eine Einteilung (WECHSLER u.Mit.1944) zu in "primäre" Formen, deren Auftreten sporadisch und ohne erkennbare Kohärenz zu pathogenetischen Strukturen ist, und "symptomatische" Formen, die spezifische ätiologische Zusammenhänge zu haben scheinen. In der speziellen Thematik dieser Arbeit interessiert vor allem ein gemeinsames Auftreten von MAL und Neoplasien, dem andere mögliche ätiologische Aspekte gegenübergestellt werden.

2.2.1. MAL und Neoplasie

Unter dem Überbegriff des "paraneoplastischen Syndroms" wird in einem engeren Sinn meist die Wirkung eines Malignoms auf Körperstrukturen verstanden, die durch tumorgewebliche Produktion hormonähnlicher Substanzen zustandekommen. Unter Ausschöpfung der gesamten wortimmanenten Bedeutung aber fasst man besser darunter verschiedene neurologische, endokrinologische und andere Krankheitserscheinungen zusammen, die eine nicht direkte und nicht metastatische Auswirkung des malignen Tumors darstellen (JERUSALEM 1972, LÜCKING 1979). Auch der Begriff des "metaneoplastischen Syndroms" kommt in der deutschen Literatur vor (MUMENTHALER 1982). Der tatsächliche Mechanismus konnte bisher nicht nachgewiesen werden, doch lässt das scheinbar überzufällig häufig beschriebene Zusammentreffen der beiden Krankheitskomplexe kaum noch Zweifel an einem spezifischen Zusammenhang. Dieser Zusammenhang hat dabei vor allem diagnostische Konsequenzen, da die neurologische Symptomatik der des Malignoms oft lange Zeit vorhergeht, und so zu seiner Früherkennung beiträgt. Die therapeutische Tragweite ist durch die mangelnden Remissionserfolge der neurologischen Symptome durch Entfernung des Malignoms zumindest im Moment noch in Frage gestellt.

CROFT und WILKINSON (1965) fanden bei 1465 Patienten mit Carcinomen 96 Fälle (6,6 %) eines paraneoplastischen Syndroms mit neurologischer Symptomatik. Unter Hinzuziehung anderer Autoren liegt die Häufigkeit bei unselektierten Carcinom-Patienten zwischen 5 und 15 % (MORTON 1966, TYLER 1974, ZANGEMEISTER 1977). Dagegen konnten CURRIE u. Mit. (1970) unter 774 Patienten mit malignen Retikulosen nur in 2 % der Fälle diesen Symptomenkomplex feststellen.

Die häufigsten Malignome mit neurologischer Paraneoplasie sind das Bronchial-Carcinom und das Ovarial-Carcinom (CROFT und WILKINSON 1965).

Es treten verschiedene paraneoplastisch neurologische Manifestationen auf, wobei die häufigste Manifestation eine Kombination peripherer Neuropathie und Myopathie ist (SHY und SILVERSTEIN 1965, CROFT und WILKINSON 1965, LÜCKING 1979). Daneben wurden auch periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen beschrieben, wobei es zur Degeneration der Hinterstränge, der Spinalganglien, sowie der peripheren Myelinscheiden und Axone kam. (AUCHE 1890, MIURA 1891, DENNY-BROWN 1948, LENNOX u. PRICHARD 1949, DODGSON u. Mit. 1952, HENSON u. Mit. 1954, UEHLINGER 1957, VICTOR u. Mit. 1958, CROFT u. Mit. 1965, CURRIE u. Mit. 1970, HENSON u. URICA 1970, NEUNDORFER und MASUHR 1970).

Eine Remission der Neuropathie konnte durch Entfernung des Malignoms nicht regelmässig erreicht werden. Erwähnt werden ebenfalls paraneoplastische Encephalomyelitiden (BRAIN und HENSON 1958, HENSON u. Mit. 1965) mit z.T. bulbärparalytischem Erscheinungsbild, paraneoplastische progressive multifokale Leukencephalopathien (ASTROEM u. Mit. 1958) mit Nachweis virusverdächtiger Partikel (SILVERMANN und RUBINSTEIN 1965, zu RHEIN und CHOU 1965, WOODHOUSE u. Mit. 1967), sowie paraneoplastische cerebelläre Degenerationen (BROUWER 1919, CASPER 1929, GREENFIELD 1934, BROUWER und BIEMOND 1938, BRAIN und WILKINSON 1965). Mit nur 3 % der paraneoplastischen Syndrome sind Myelopathien relativ selten (LÜCKING 1979).

Dabei wird eine akute nekrotisierende Myelopathie (VICTOR 1965), klinisch durch aufsteigende Lähmungen, sensible Ausfälle und Sphinkterinsuffizienz gekennzeichnet, von einer subakuten Systemdegeneration mit Störungen der Tiefensensibilität und der Koordination, sowie mit Pyramidenbahnzeichen unterschieden (JERUSALEM 1972, LÜCKING 1979).

Unter dem Begriff des Lambert-Eaton-Syndroms, erstmals von HENSON(1953) beschrieben, ging ein myasthenischer Symptomenkomplex bei Koinzidenz mit Malignomen in die Literatur ein. Es sei hier auch noch das Vorkommen von Dermato-Myositiden und Myopathien erwähnt (SCHEUERMANN 1938, HENSON u.Mit. 1954, SHY und SILVERSTEIN 1965).

Ebenso wie bei den oben erwähnten neurologischen paraneoplastischen Syndromen ist auch bei der MAL ein ursächlicher Zusammenhang mit Neoplasien keineswegs bewiesen, obwohl Kasuistiken und Statistiken dafür sprechen.

Bis in die 60er Jahre wurde das gemeinsame Auftreten von MAL und Malignomen bei einigen Autoren lediglich nebenbefundlich erwähnt.

SWANK und PUTNAM (1943) bemerkten ein Zusammentreffen von MAL und Gehirntumor. WECHSLER u.Mit.(1944) berichten in ihrer Untersuchung über epidemiologische Gegebenheiten bei 81 Patienten mit MAL, dass in 3 Fällen die Patienten an einem Pankreas-Carcinom und in einem Fall anamnestisch ein Colon-Carcinom bestand. Das Zusammentreffen mit einem Bronchial-Carcinom kommt in der Studie über MAL von ASK-UPMARK und MEURLING (1955) zur Erwähnung. Bei O'DOHERTY (1961), der eine Arbeit über die Differentialdiagnose der MAL schrieb, findet sich ein Patient mit dem Bild einer MAL und einem Bronchial-Carcinom. Da der Autor aber implizit von einer monolithischen Grundkonzeption der MAL ausgeht, sieht er in diesem durch einen "neurotoxischen Effekt" hervorgerufenen Syndrom nur eine Ähnlichkeit in der Symptomatik, die aber von der MAL zu differenzieren sei.

NORRIS und ENGEL (1965) fanden in einer systematischen Studie unter 130 MAL-Patienten 13 Fälle (10 %) mit verschiedenen malignen Erkrankungen und darüber hinaus 2 Carcinome in situ. Dabei handelte es sich je zweimal um ein Bronchus-Adenocarcinom, ein Colon-Adenocarcinom und eine Leukämie, sowie je einmal um ein anaplastisches Lungen-carcinom, ein Lymphosarkom, ein Thymuscarcinom, ein Seminom, ein Astrocytom, ein Prostata-Adenocarcinom und ein Mamma-Adenocarcinom. Die beiden in situ-Carcinome traten als Colonpolyp und Basalzellenkrebs auf. In 8 Fällen wurde eine invasive oder metastatische Schädigung durch Autopsie ausgeschlossen; doch in allen Fällen wurden die typischen Veränderungen bei einer MAL gefunden.

Die paraneoplastischen MAL-Patienten waren bei Beginn älter als die übrigen; die Relation Männer zu Frauen betrug 2,3 : 1,0 insgesamt, selektiv bei den Neoplasie-Patienten jedoch 5,5 : 1,0 . Bei 7 Patienten (54 %) war allein die neurologische Symptomatik der Einweisungsgrund für die Klinik, was erneut die diagnostischen Konsequenzen bekräftigt. Tumortheraeutische Bemühungen in 7 Fällen, nämlich chirurgische Tumorentfernung bei 4 Patienten, chirurgische und radiologische Therapie bei 1 Patienten, Strahlentherapie bei 1 Patienten und Chemotherapie bei 1 Patienten, konnten in keinem Fall die Progression der MAL verhindern.

Die Autoren diskutieren zwei Denkmodelle für einen möglichen Zusammenhang zwischen MAL und Malignomen: Zum Einen könnten Neoplasie und MAL dieselbe, gemeinsame Ursache haben, z.B. einen Virusbefall oder eine metabolische Störung. Zum Anderen sei es denkbar, dass das Malignom ursächlich die MAL produziere, was dem Verständnis WECHSLERs (1944) einer symptomatischen MAL nahekommt.

Gegen letztere Annahme scheint die Tatsache zu sprechen, dass durch Behandlung des Tumors keine neurologische Besserung zustande kam.

Wie dagegen die Autoren bereits bekräftigen, könnte es sein, dass entweder das Tumorgewebe nur Anstoss zu der sich selbst perpetuierenden MAL gibt, oder aber trotz Therapie noch kleinste Spuren neoplastischen Gewebes im Körper weiterbestehen.

Tatsächlich beschreiben BUCHANAN und MALAMUD (1973) einen Fall, bei dem nach Operation des Tumors eine deutliche 7 jährige Remission der neurologischen Symptomatik herbeigeführt werden konnte. Der 36 jährige Patient kam wegen Zeichen einer Affektion des 2. motorischen Neurons und Störungen des Schmerz- und Vibrationsempfindens, das die Autoren an eine "sensomotorische Polyneuropathie" denken liess, in die Klinik. Erst 32 Monate später konnte die Diagnose eines Nierencarcinoms gestellt werden, das mit einer Nephrektomie angegangen wurde.

Unmittelbar nach der Operation kam es zu einer weiteren Verschlechterung der generalisierenden neurologischen Symptomatik, indem nun auch Pyramidenbahnzeichen und mentale Veränderungen hinzutraten, was eine Encephalomyelitis vermuten liess. Einige Monate später überraschte jedoch eine deutliche Remission der Symptome vonseiten des Nervensystems, die 7 Jahre lang bis zum Tode des Patienten durch das metastasierende Carcinom anhielt. Das Fortschreiten des Carcinoms bei remittierter Neurologie steht in gewissem Widerspruch zu NORRIS und ENGEL (1965), als diese annahmen, eine Besserung könne möglicherweise erst nach totaler Malignomentfernung eintreten.

Die Autopsie zeigte ein von Metastasen und Invasion freies ZNS, das aber eine nicht entzündliche chronische Degeneration der motorischen Vorderhornzellen aufwies. Ob es sich hierbei um eine MAL handelte ist angesichts der sensorischen und mentalen Ausfälle sehr zweifelhaft; wie schon bei O'DOHERTY (1961) ist auch hier zu fragen, ob Paraneoplasien nicht Bilder ähnlich einer MAL hervorbringen können, die aber von dem tatsächlichen, "idiopathischen" Krankheitsgeschehen der MAL verschieden sind.

Ebenfalls BRAIN u. Mit. (1965) berichten von einem Fall mit "unzweifelhafter" Besserung der neurologischen Symptomatik nach Entfernung des Malignoms. Sie untersuchten 11 Patienten mit einer "motor neuron disease" und malignen Neoplasien (5 Bronchial-Carcinome, 3 Mamma-Carcinome, 2 Magen-Carcinome und 1 Retikulumzellsarkom im Ileum). Je zweimal fand sich eine bulbäre Symptomatik und Faszikulieren der Zunge. Eine Autopsie in 2 Fällen zeigte eine Degeneration der motorischen Vorderhornzellen ohne Entzündungs- oder Infiltrationszeichen.

Ihre Ergebnisse lassen die Autoren vermuten, dass der neurologische Verlauf einer MAL bei gleichzeitig bestehendem Krebs benigner ist als der Verlauf bei Patienten ohne Neoplasie. Sie diskutieren eine Polykausalität für die Erkrankung des motorischen Neurons. Auch von anderen Autoren wurde das gemeinsame Auftreten von MAL und Malignom bestätigt, wobei jedoch der Malignomanteil zwischen 10% und 1% differierte (SHY und SILVERSTEIN 1965, ROWLAND und SCHOTLAND 1965, RICHARDSON 1965, MÜLLER-JENSEN und BERNHARDT 1973). MÜLLER-JENSEN u. BERNHARDT konnten allerdings unter 226 Patienten mit MAL nur eine Frau mit einem Malignom entdecken. Auch SHY und SILVERSTEIN fanden unter 186 Fällen von Motoneuron-Erkrankungen nur 9 Patienten mit einer Neoplasie, wobei sie bekräftigen, dies unterscheide sich mit einer Krebsinzidenz von knapp 5% nicht signifikant von einer altersentsprechenden Kontrollpopulation.

Die uns vorliegenden Literaturstellen lassen keinen Schluss zu, ob die Krebsinzidenz bei MAL-Patienten tatsächlich signifikant erhöht ist.

2.2.2. MAL und andere ätiologische Aspekte

Neben Carcinomen werden auch andere Krankheiten relativ häufig in Koinzidenz mit der MAL beobachtet, die Anlass zur Vermutung eines Zusammenhangs zwischen beiden Ausprägungen geben.

WECHSLER u.Mit. (1944) führten eine klinische Studie über 81 Patienten mit MAL durch, wobei sie 68 als "primäre" Form und 13 als "symptomatische" Form etikettierten. Die Autoren fanden einen Geschlechterproporz männlich zu weiblich von 2 : 1 bei der primären Form, nicht jedoch bei der symptomatischen Form. Betroffen waren meistens Patienten zwischen 30 und 69 Jahren, und zwar im Gegensatz zu KURLAND und MULDER (1955) ohne nachweisbare Heredität. Der primären Form werden epidemiologisch erorierte "mögliche ätiologische Faktoren" zugeordnet, die in 4 grosse Gruppen eingeteilt werden: diätetisch und gastrointestinal, entzündlich, vasculär, toxisch.

So hatten 17 Patienten (25 %) eine Affektion des Gastrointestinaltraktes (3 x inadäquate Ernährung, 6 x Gewichtsverlust, 3 x Gallenblasenerkrankung, 1 x Dysenterie, 1 x ulceröse Enterostomie, 3 x Pankreas-Carcinom), 4 Patienten (16 %) entzündliche Erkrankungen (2 x respiratorischer Infekt bei Beginn, 1 x Syphilis, 1 x Poliomyelitis), 7 Patienten (10 %) Gefässerkrankungen (1 x Diabetes, 1 x Thrombangiitis obliterans, 5 x generalisierte Atherosklerose) und 6 Patienten (9 %) toxische Expositionen (2 x Spinalanästhesie, 1 x Schwermetallexposition, 1 x Benzinexposition, 2 x Bleiexposition).

Dieser Gruppe stellen die Autoren die 13 symptomatischen Fälle gegenüber, die nach ihrer Meinung einen spezifischen Zusammenhang zu haben scheinen: 2 x Encephalomyelitis, 1 x Syphilis, 3 x Poliomyelitis, 2 x Spinalanästhesie und 5 x vasculäre Erkrankungen.

Kritisch anzumerken ist hier noch, dass die Zuteilung der Patienten zur symptomatischen oder primären Form sehr spekulativ anmutet, und die Kriterien hierfür nicht präzise genug aus der Veröffentlichung hervorgehen. Immerhin sahen sich WECHSLER u.Mit. aufgrund ihrer Ergebnisse veranlasst, an der Krankheitsentität der MAL zu zweifeln. Darüberhinaus unterteilten sie die symptomatische Form in drei Untergruppen, nämlich mit infektiöser, vasculärer und toxischer Ätiologie. Bei aller Unsicherheit müssen heute einige weitere Krankheitsformen hinzugefügt werden; andererseits aber werden die genannten Faktoren durch spätere Publikationen weiterer Autoren gestützt.

So wurde von BOOTHBY u.Mit.(1974) die Beobachtung über die toxische Komponente in Form von Quecksilber- und Bleiintoxikationen bestätigt.

Eine Verantwortlichkeit von bestimmten Traumata wurde von REGLI und HAYNAL angenommen.

STEINKE und TYLER (1964) beschreiben das Zusammentreffen von Diabetes mellitus und MAL.

Ein Auftreten von MAL nach Gastrektomie beobachteten ASK-UPMARK und MEURLING (1955). Sie fanden unter 111 gastrektomierten Patienten einen und möglicherweise zwei weitere Fälle von MAL. Zum Anderen entdeckten sie bei der Untersuchung von 20 MAL-Fällen 5 Patienten mit einem resezierten Magen.

MARTIN (1925) erwähnt eine "amyotrophische Meningomyelitis" durch eine Syphilisinfection hervorgerufen.

Ebenfalls unter die von WECHSLER vorgeschlagene Rubrik der infektiösen Ätiologie kann man die Hypothesen eines Virusbefalls zählen, der z.Zt. vorrangig als Pathomechanismus diskutiert wird.

Die Vermutung eines chronisch persistierenden Poliovirusbefalls, untermauert durch ein gehäuftes Auftreten von Poliomyelitis in der Anamnese, konnte von VIOLA u.Mit. (1979) nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse von Versuchen mit neutralisierenden Antikörpern gegen Poliovirus I, II und III brachten keinen Unterschied zwischen MAL-ZNS-Gewebe und Kontroll-ZNS-Gewebe. Dennoch wurden von einigen Autoren virusähnliche Partikel in Geweben von MAL-Patienten beschrieben (OSHIRO u.Mit. 1976, PENA 1977).

PERTSCHUK u.Mit. (1977) entdeckten in der Darmmucosa bei MAL virale Antigene, die sie als Poliomyelitis und Herpes Viren identifizierten. Ausserdem fielen ihnen Immunglobulinablagerungen an der Basalmembran auf.

BROOKS u.Mit. (1978) konnten jedoch keine antiviralen Antikörper im Liquor von MAL-Patienten nachweisen.

CASTAIGNE u.Mit. (1971) fanden je nach Methode in 8 (Zinksulfat) bzw. 9 (Elektrophorese) Fällen eine Gammaglobulin-erhöhung im Liquor, ohne oligoclonale Banden feststellen zu können.

Die Untersuchung des Liquors von 11 Patienten mit MAL, die ADORNATO u.Mit. (1979) durchführten, brachte gleichfalls keine Darstellung von oligoclonalen Immunglobulinen, und nur in einem Fall eine leicht erhöhte IgG-Fraktion.

Das Serum von Patienten mit MAL zeigte nach Untersuchungen von WHITAKER u.Mit. (1973) bei 38 Patienten mit Erkrankung des motorischen Neurons im Gegensatz zu Kranken mit progressiver Muskeldystrophie keine erhöhten Immunglobulin- und C 3 - Werte.

OLDSTONE u.Mit. (1976) stellten bei Seren von 10 aus 25 MAL-Kranken eine erhöhte Clq-Bindung fest und entdeckten ausserdem bei 9 von 33 Patienten granuläre IgG und C3 Ablagerungen an der glomerulären Basalmembran und dem Mesangium.

Eine gewisse Korrelation zwischen MAL und HLA-System wurde von verschiedenen Autoren bei einigen Populationen beschrieben; dabei fand man ein gehäuftes Auftreten von HLA-A3, HLA-28, HLA-B12 und HLA-Bw 40 (ANTEL u.Mit. 1976, BEHAN u.Mit. 1977, PEDERSEN u.Mit. 1977, JOKELAINEN u.Mit. 1977, KOTT u.Mit. 1979).

Die Ergebnisse der Familienuntersuchung von 34 eigenen Fällen einer MAL und einer Durchsicht der Literatur liessen auch KURLAND und MULDER (1955) hereditäre Faktoren, nämlich einen dominanten Erbgang, vermuten. Dies konnte aber bei anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden (MÜLLER-JENSEN u. BERNHARDT 1973).

Ebenso wird eine erbliche Form unter den Gomoros auf Guam vermutet, wo die MAL hundertmal häufiger als in Europa vorkommt (KURLAND und MULDER 1954). Dabei tritt die MAL zusammen mit Parkinsonismus und Demenz auf (HIRANO u.Mit. 1961, HOFFMANN u.Mit. 1978).

WOLFGRAM und MYERS (1973) kultivierten Vorderhornzellen von Mäusen und applizierten MAL-Serum. Es zeigte sich ein cytotoxischer Effekt selektiv gegen motorische Neuronen, der gegenüber anderen Geweben, sowie durch Seren anderer neurodegenerativer Erkrankungen nicht zu erzielen war. Die Autoren vermuten ein verantwortliches Protein. Diese Beobachtung konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (HORWICH u.Mit. 1974, LIVERSON u.Mit. 1975).

SCHAUF u.Mit. (1980) fanden eine Blockierung der neuroelektrischen Übertragung an der Vorderwurzel durch Seren von 18 Patienten mit MAL, die allerdings geringer als bei Multipler Sklerose war. Es wird dies als möglicher Effekt von Antikörpern gegen Nervengewebe diskutiert.

Erwähnt sei hier noch, dass die MAL in Zusammenhang mit der Kuru-Jakob-Creutzfeld-Erkrankung, der Subakutsklerosierenden Panencephalitis und der progressiven multifocalen Leukencephalopathie gesehen wird, nicht zuletzt wegen einer möglichen Slow-Virus-Genese.

3. Koinzidenz von paraproteinämischen Hämoblastosen und möglichen Krankheitsbildern einer MAL

Dieser Abschnitt ist als Überschneidungsbereich der beiden vorangegangenen Kapitel zu verstehen. Die Literatur über eine Koinzidenz von paraproteinämischen Hämoblastosen und MAL ist spärlich und oft diagnostisch unsicher, bzw. nur mit wenig Informationen ausgestattet. Die Gemeinsamkeit dieser Veröffentlichungen ist die Vermutung eines nicht-mechanischen, nicht-infiltrativen, sondern im weitesten Sinne toxisch-metabolischen Zusammenhangs. Der generalisierende, systemdegenerative Charakter der MAL macht eine Bedingtheit durch einen mechanisch, raumfordernden Pathomechanismus unwahrscheinlich, wie auch in der uns vorliegenden Literatur Malignome, wenn überhaupt, nie durch direkte Einwirkung das Bild einer MAL erzeugen. Deshalb haben hier auch rein klinische Beobachtungen ohne autoptischen Ausschluss mechanistischer Prozesse eine gewisse Wertigkeit in ihrer Aussage, obgleich dadurch nichts über einen tatsächlichen Zusammenhang ausgesagt ist.

1896 veröffentlichte NONNE 2 Fälle mit lymphatischer Leukämie, bei denen durch die Obduktion Degenerationsherde im Rückenmark festgestellt wurden. Aus den Angaben lässt sich jedoch ein paraproteinämisches Geschehen mit einiger Wahrscheinlichkeit ausschliessen; es traten auch klinisch keine motorischen Störungen auf.

SENATOR (1899) publizierte einen Fall mit "asthenischer Lähmung, Albumosurie und Multiplem Myelom", ohne bei der Obduktion des Nervensystems ein pathologisch-anatomisches Substrat zu finden. Es handelte sich um eine 36jährige Patientin, die mit Proteinurie, Kopf-, Rücken- und Beinschmerzen, sowie mit anämischer Mattigkeit aufgenommen wurde.

Der neurologische Befund ergab Schluckschwierigkeiten bei Lähmung der Zunge mit Fibrillieren, jedoch ohne Atrophie; ausserdem zeigten die unteren Extremitäten eine grosse Schwäche bei lebhaften Patellarsehnenreflexen, aber ebenfalls ohne Atrophie.

Während diese Angaben retrospektiv eine MAL vermuten lassen, passt die Beschreibung einer anästhetischen Zone an der Unterkieferregion der Patientin und eine Ermüdung der Zunge bei elektrischer Reizung weniger zum Bild dieser Erkrankung des motorischen Neurons. Die Blutuntersuchung zeigte ausser einer Anämie mit den damaligen Methoden keine Auffälligkeit, obwohl wegen der wahrscheinlichen Bence-Jones-Proteinurie bei multiplem Myelom eine Paraproteinämie sicherlich vorhanden war.

Die Obduktion der durch Kachexie ad exitum gekommenen Patienten ergab das vermutete multiple Myelom, das auch als Ursache der Schmerzen angesehen werden kann, mit einer Amyloidnephrose, brachte jedoch am ZNS ausser einer Verschmälerung des Rückenmarks keinen pathologischen Befund.

SENATOR, der noch auf 4 ähnliche Fälle verweist, vermutet "dyskrasische Zustände", verursacht durch das Myelom, die mit der Anämie zu einer Mangelernährung der Nervenzellen führten.

Die folgenden beiden Fälle von KREUZER und LINDEBOOM können nicht als mögliche Form einer symptomatischen MAL gesehen werden, jedoch zeigt sich eine denkbare pathomechanistische Verwandtschaft.

KREUZER (1926) beschreibt den Fall einer 56jährigen Patientin. Initial kam es zu "rheumatischen" Schmerzen und Beinversteifung mit völliger Rückbildung; später trat eine gänzliche Anästhesie bis in Nabelhöhe auf. Nach Aufnahme in die Klinik zeigte sie lebhafte Muskelreflexe und positiven Babinski links bei schlaffer Beinparese und Stuhlinkontinenz.

Es war das Bild eines dissoziierten unvollständigen Querschnittssyndroms mit Anästhesie unterhalb D 6. Die internistische Untersuchung ergab Proteinurie und Anämie bei schlechtem Allgemeinzustand. Der Röntgenbefund war negativ auf eine spinale Raumforderung.

Autoptisch wurde ein Plasmocytom festgestellt. Das Rückenmark zeigte eine Degeneration der Hinter- und Seitenstränge, Hämorrhagien und multipleherdförmige Degenerationen vorwiegend im weissen Mark; Zeichen einer Kompression war nicht zu finden. Dennoch kam ein extraduraler Tumor zur Darstellung, der sich von der 4. bis zur 7. Thorakalwurzel erstreckte, wiewohl der Hauptherd der Rückenmarksaaffektion aber darüber lag. Damit ist als Ursache für die Symptomatik eine Kompression ev. auch zuführender Gefässe nicht auszuschliessen, und deshalb ist das Ergebnis kritisch zu betrachten.

Der Autor allerdings diskutiert die Herdnekrosen als mögliche Folge der Hämorrhagien und vermutet einen Zusammenhang mit dem Plasmocytom über schädliche Stoffwechselprodukte durch möglicherweise vasculäre Vermittlung. KREUZER betont, dass diese Erkrankung nicht mit einer anämischen Spinallähmung identisch sei, was schon durch die makroskopischen Blutungen zu differenzieren sei.

LINDEBOOM und MULDER (1941) berichten über eine 63jährige Patientin mit multiplem Myelom und einer querschnittähnlichen Symptomatik.

Es begann mit in das linke Bein ausstrahlenden Schmerzen, Miktionsstörungen und Lähmungserscheinungen. Nach Klinik-Aufnahme wurde eine schlaaffe Parese beider Beine mit Areflexie festgestellt; pathologische Reflexe waren nicht vorhanden. Unterhalb des Thorakalsegments 8/9 bestand eine totale Anästhesie. Die Liquorpunktion ergab die Zeichen eines totalen Blocks, wobei dies röntgenologisch nicht bestätigt werden konnte. Bei starker Leukozytose und Anämie blieb die Suche nach Bence-Jones-Proteinen im Urin erfolglos.

Die Autopsie sicherte die Diagnose des multiplen Myeloms.

Das Rückenmark zeigte eine Degeneration der Vorder-, Hinter- und Seitenstränge, sowie einen nekrotischen Herd im unteren Thorakalmark. Es bestanden keine Infiltrations- oder Entzündungszeichen. Allerdings fand sich auch ein extraduraler Tumor und Hyalin in den Gefäßen. Obwohl keine Kompressionszeichen festzustellen waren, muss auch hier kritisch betrachtet werden, ob wirklich kein anatomisches Substrat für den Querschnitt vorhanden war. Erstens ist durch den extraduralen Tumor eine Kompression nicht sicher auszuschliessen und zweitens könnte die Symptomatik auch durch eine Gefäßalteration entweder durch das beschriebene Hyalin oder durch eine vasculäre Kompression verursacht sein. Insofern ist dieses Beispiel für einen möglichen indirekten Zusammenhang zwischen Hämoblastose und Rückenmarkserkrankung nur bedingt brauchbar.

SOLOMON (1965) berichtet über einen Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström mit einer generalisierten Erkrankung des 1. und 2. motorischen Neurons. Leider sind aber die Angaben über diesen Fall spärlich; ebenso wurde keine Obduktion durchgeführt.

Der Patient mit einer 12jährigen Geschichte progressiver Muskelschwäche zeigte Muskelatrophie, rechtsseitige Hyperreflexie und beidseitig Babinski- und Hoffmann-Zeichen, während keinerlei Sensibilitätsstörungen objektiviert werden konnten. Eine Lumbalpunktion, EEG, Gehirnszintigraphie, Carotisangiographie und eine Myelographie blieben ohne pathologischen Befund. Die bei einem Serumproteingehalt von 10,4 g/100 ml und einer Serumviscosität von 7 durchgeführte Plasmapherese konnte keine objektive Besserung der Neurologie herbeiführen. Während die Beschreibung der Klinik gut auf das Bild einer MAL hindeutet, fällt die mit 12 Jahren extrem lange Krankheitsdauer auf. Dies wäre aber auch durch den Verweis einiger Autoren auf benignere Verläufe symptomatischer Formen mit einer MAL in Einklang zu bringen.

Die Möglichkeit, dass die neurologische Symptomatik durch rheologische Störungen infolge der viskösen Hyperparaproteinämie verursacht sei, ist durch den Misserfolg der Viscositäts-senkung zumindest in Frage gestellt.

Ebenfalls von einem Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström berichten PETERS und CLATANOFF (1968) . Der 63jährige Mann entwickelte seit 5 Jahren eine progressive Schwäche des rechten Beines und der linken Hand, wobei in der Familiengeschichte keine Anhaltspunkte zu finden waren. Die neurologische Untersuchung nach Aufnahme ergab eine proximale und distale Schwäche und Atrophie der Muskulatur, besonders an Becken-, Unterarm- und distaler Beinmuskulatur, bei generalisierten Faszikulationen, auch Fibrillieren der Zunge, und verminderten Sehnenreflexen. Es waren weder Schmerzen noch Sensibilitätsstörungen vorhanden.

Internistisch fand sich eine Makroglobulinämie mit einem elektrophoretischen M-Gradienten, jedoch ohne Proteinurie und ohne Vergrößerung von Leber und Milz. Röntgenuntersuchungen von Thorax, Schädel und Becken zeigten keine pathologischen Veränderungen. Das i.v.-Pyelogramm liess eine chronische Pyelonephritis links diagnostizieren. Das EMG und eine Muskelbiopsie zeigten einen Denervierungsprozess mit neurogener Atrophie. Eine Nervenleitgeschwindigkeit von 64 m/s machte eine periphere Polyneuropathie unwahrscheinlich. Es wurde eine Chlorambuciltherapie durchgeführt, nach der es zu einer deutlichen Remission der neurologischen Symptomatik kam, welche über 5 Jahre bis zum Tod des Patienten durch seine ständig fortschreitende hämatologische Erkrankung anhielt.

Die Obduktion bestätigte die Diagnose eines Morbus Waldenström. Erstaunlicherweise konnten wie schon bei SENATOR keine pathologischen Veränderungen des peripheren und zentralen Nervensystems gefunden werden. Die Autoren vermuten eine Ischämie der Vorderhornzellen durch ein Hyperviscositätssyndrom als mögliche Ursache der neurologischen Symptomatik, obwohl aber autoptisch weder eine Reduktion der Vorderhornzellen noch Anzeichen einer Demyelinisierung zu erkennen waren.

Das neurologische Bild kann durchaus als mögliche Stufe einer MAL gedeutet werden, wofür auch die Generalisierungstendenz und beginnende bulbäre Symptome sprechen. Jedoch wiederum völlig untypisch ist der langjährige Verlauf und sogar eine entscheidende Besserung der motorischen Erkrankung, die von idiopathischen Formen der MAL nur in Ausnahmefällen beschrieben wurde. Bei einer Untersuchung von 21 Patienten mit MAL-Syndrom konnten die Autoren keinen weiteren Fall einer Dysproteinämie finden.

CHAZOT u.Mit. (1976) erörtern in ihrer Untersuchung einen möglichen Fall von Morbus Waldenström mit dem klinischen Bild einer MAL, der innerhalb von 4 Jahren zum Tode führte.

5 Jahre vor bzw. bei Auftreten der neurologischen Erscheinungen wurde jeweils ein orbitales Lymphom entdeckt, was durch Radiotherapie remittiert werden konnte.

Der 59jährige Patient zeigte innerhalb von 2 Jahren ein typisches Bild: man objektivierte eine distal betonte Schwäche der oberen und unteren Extremitäten, lebhafte Muskeleigenreflexe bis auf einen nicht auslösbaren Achilles-Sehnen-Reflex, stumme Bauchhautreflexe, ein beidseitiges Babinski-Phänomen und generalisiertes Faszikulieren mit distaler Myatrophie bei Abwesenheit von Sensibilitäts- und Sphinkterstörungen.

Sowohl im Serum als auch im Liquor entdeckte man ein monoklonales IgM-kappa-Gammaglobulin.

1 Jahr später auftretende Niktionsstörungen und Lumbalgien bei einem Myelographischen Stop in Höhe L 4/L 5 veranlassten eine Laminektomie. Einen Monat nach dieser Intervention entwickelten sich Verwirrungszustände und komatöse Bilder ohne eine Bluthyperviscosität, woran der Patient verstarb. Eine Antikörperuntersuchung gegen Eppstein-Barr-Virus durch indirekte Immunfluoreszenz ergab einen Titer von 320, durch Komplementfixation von 32.

Der Obduktionsbefund beschreibt eine corticale Atrophie sowie eine lymphoide Infiltration der Leptomeningen und Epineurien, besonders des nervus opticus, der motorischen Augenmuskelnerven und der cauda equina.

Ansonsten konnten keine eindeutigen Zeichen eines Morbus Waldenström festgestellt werden.

Die Autoren diskutieren einen EB-Virus Befall als mögliche Ursache. Für nähere differentialdiagnostische Überlegungen sind die Angaben über den internistischen Status zu spärlich.

SCULLY u.Mit. (1977) veröffentlichten einen klinisch unklaren Fall eines 50jährigen Patienten. Es begann 4 Monate vor der Aufnahme mit Müdigkeit, Rückenschmerzen und schliesslich einer Schwäche in beiden Beinen. Die Anamnese ergab Nikotinabusus, rheumatisches Fieber in der Kindheit und tonisch-klonische Anfälle vor 5 Jahren.

Ein myelographisch gesicherter Block in Höhe L4/L5 wurde durch Laminektomie angegangen; dabei fand sich eine Vorwärtslokalisation von L4. Nach dem Eingriff bekam der Patient ernöhte Temperaturen und eine Infiltration der Lunge, bei positivem Sputum bact..

Neurologisch bot der Patient eine Schwäche in den Armen und Analsphinkter bei normaler Sensibilität. Die Sehnenreflexe waren lebhaft in der rechten oberen Extremität und nicht auslösbar an der unteren. Pyramidenbahnzeichen waren nicht festzustellen.

Die internistische Untersuchung ergab, neben der Lungenentzündung und einem wohl mit dem rheumatischen Fieber zusammenhängenden Systolikum, eine Proteinurie, erhöhte Calciumwerte und einen positiven Hämooccult. Immunelektrophoretisch wurde eine Verminderung von IgG und IgA bei normalem IgM vorgefunden. Eine Skelettszintigraphie zeigte erhöhte Aktivitäten im Bereich des Schädels, der linken Scapula und paraspinal. Im Leberszintigramm kam ein diskretes Gebiet verminderter Aktivität zur Darstellung.

Autoptisch wurde ein plasmacytoider Tumor entdeckt, der den 4.Lendenwirbel infiltrierte und ebenfalls in den Nieren, der Leber, der Milz und der parietalen Pleura Metastasen setzte. Floureszenztechnisch konnten die Tumorzellen mit Anti-lambda-Antikörper markiert werden. An der glomulären Basalmembran stellten sich Ablagerungen von IgG, C3 und kappa-Ketten dar.

Im unteren Rückenmarksbereich fand man eine durale Tumordinfiltration jedoch ohne Zeichen einer Kompression von Nervengewebe, sondern eher mit Symptomen einer retrograden Zellveränderung. Im cervicalen Rückenmarksbereich war eine Verminderung von Vorderhornzellen ohne Entzündungserscheinungen zu erkennen. Die Nervenwurzeln waren intakt, sodass eine Polyradikulitis ausgeschlossen wurde.

Die Pathologen diskutieren als Diagnose ein multiples Myelom mit einer paraneoplastischen motorischen Neuropathie. Ein mechanisches Geschehen kann aber zumindest für die Schädigung des unteren Rückenmarks nicht ausgeschlossen werden.

Von einem klareren Fall eines MAL-Syndroms mit Morbus Waldenström berichten BAUER u.Mit. (1977). In der Anamnese des 77jährigen Patienten fanden sich langjährige Rückenschmerzen, Prostata-OP, Cholezystektomie, akute Pankreatitis und Herpes simplex Stomatitis.

Seit 2 Jahren vor Klinikaufnahme entwickelte er Paresen mit Faszikulationen. Dem klinischen Untersucher bot sich das Bild einer generalisierten extensiven Atrophie und einer ausgedehnten Parese beider Beine, jedoch ohne Sensibilitätsausfälle. Während palpatorisch keine Vergrößerung der retikulo-lymphatischen Organe festgestellt werden konnte, war das Blutbild von Anämie und überwiegend lymphozytärer Leukozytose geprägt, wie auch im Knochenmarkspunktat lymphatische und lymphoide Zellen dominierten. Die Serum-elektrophorese zeigte einen M-Gradienten von IgM-kappa-Typ ohne nachweisbare Hyperviscosität, Cryoglobuline oder Bence-Jones-Proteinurie. Der Liquorbefund war normal; es sind jedoch keine Angaben vorhanden, ob auch eine Immun-elektrophorese des Liquors durchgeführt wurde. In gleicher Weise kam bei verschiedenen Röntgenaufnahmen, sowie im EKG kein pathologischer Befund zur Darstellung. Es wurde die Diagnose eines Morbus Waldenström mit MAL gestellt. Ein therapeutischer Versuch mit Leukeran brachte keinen neurologischen Erfolg; der Patient verstarb an Ateminsuffizienz.

Milz und Knochenmark zeigten autoptisch Durchsetzung mit Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Neben einer geringen Atheromatose der Basilararterien des Gehirns fiel eine symmetrische Degeneration der Vorder- und Seitenstränge auf, die mit einer Verminderung der Myelinfasern und einer leichten Gliosis einhergehen. Die Vorderhornzellen waren signifikant vermindert und teilweise atrophisch verändert. An peripheren Nerven war eine Degeneration einiger Myelinscheiden zu beobachten.

Die Autoren nehmen an, dass die Makroglobulinämie Waldenström, deren Diagnose ziemlich sicher sei, bereits mindestens 4 Jahre vor dem Tod in Anbetracht einer erhöhten BKS bestanden habe.

Die klinischen und autoptischen Befunde können als typisch für eine MAL betrachtet werden, auch wenn keine Angaben über eine Affektion des 1. motorischen Neurons gemacht werden. Die Autoren diskutieren ein paraneoplastisches Syndrom als möglichen Zusammenhang.

KRIEGER und MELMED (1982) veröffentlichten eine Koinzidenzbeobachtung von monoclonaler IgG-kappa-Paraproteinämie und MAL bei einem 63jährigen Patienten. Der neurologische Verlauf erstreckte sich über 2 Jahre und war geprägt vom typischen Bild einer MAL: generalisierte zunehmende Muskelschwäche, Faszikulationen, Babinski-Phänomen und Hyperreflexie mit bulbären Symptomen in Form von Dysphagie und Dysarthrie; die Sensibilität war intakt.

Im EMG kamen Zeichen einer generalisierten Affektion des 2. motorischen Neurons zur Darstellung.

Im Serum fand man ein monoclonales IgG-kappa-Paraprotein bei gleichzeitig im Liquor erhöhten IgG-Anteil am vermehrten Gesamteiweiss, jedoch ohne Bence-Jones-Proteinurie.

Die übrigen internistischen Befunde einschliesslich Knochenmarkspunktat und Knochenmetastasensuche waren in der Norm.

Die Autopsie erbrachte als Ergebnis ausser altersspezifischen Organveränderungen eine generalisierte Muskelatrophie mit geringer Myelinverminderung der Pyramidenbahnen, aber ohne sichtbare Reduktion von Cortextzellen. Im cervicalen Rückenmarksabschnitt und in Höhe L4 stellte sich eine deutliche Verminderung von Vorderhornzellen und eine Demyelinisierung im Vorderstrang, im Bereich des Hypoglossuskernes eine neuronale Degeneration und eine leichte Gliaproliferation dar. Es konnten weder Amyloidablagerungen noch Zellinfiltrationen gefunden werden.

Die Autoren halten einen Immunmechanismus für einen möglichen Zusammenhang. Da weder klinisch in Form von Knochenmarkspunktatsergebnis, von fehlendem Antikörpermangelsyndrom, von fehlenden Blut- und Knochenveränderungen, noch vor allem autopsisch ein Anhaltspunkt für ein malignes Geschehen besteht, muss die erwähnte Gammopathie zumindest für diesen Zeitpunkt als benige betrachtet werden.

Neben diesen ausführlichen Fallbeschreibungen gibt es einzelne Literaturstellen, die nur am Rande von einer beobachteten Paraproteinämie und Erkrankung des motorischen Neurons berichten.

CHAZOT u.Mit. (1976) führen in einer Tabelle den Fall eines 65jährigen Patienten mit einem MAL-Syndrom und einer seltenen IgA-kappa-Gammopathie auf. Es konnten IgA-Ablagerungen floureszenzoptisch am peripheren Nerven dargestellt werden.

Aus Mangel an Angaben geht nicht genau hervor, ob es sich tatsächlich um eine MAL oder um eine periphere Neuropathie handelte.

Unter den 56 Patienten mit neurologischer Symptomatik und benigner Gammopathie, die KAHN u.Mit. (1980) untersuchten, befanden sich 4 Fälle mit einer "motor neuron disease"; jedoch sind nähere Angaben nicht vorhanden.

4. Eigene Beobachtungen über eine Koinzidenz von MAL und paraproteinämischen Hämoblastosen

Im Zeitraum von 1978 - 82 befanden sich 137 Patienten mit MAL stationär in der neurologischen Klinik des Klinikums Grosshadern. In 4 Fällen konnte gleichzeitig eine monoclonale Gammopathie diagnostiziert werden, wobei es sich in mindestens einem Fall um ein Plasmozytom handelte. Dieser Anteil von rund 3% lässt keinen Schluß auf ein signifikant überzufälliges Zusammentreffen zu, wenn man die Zahlen von READ u. Mit. (1978) heranzieht, die eine Paraproteinämieinzidenz von 3% bei über 60jährigen angeben. Auch FATEH-MOGHADAM (1974) fand eine Paraproteinämiehäufigkeit in der Literatur zwischen 0,12 und 4,6%, mit regionalen Schwankungen, jedoch mit einem deutlichen Gipfel im höheren Lebensalter.

Allerdings kann für die drei Patienten, bei denen kein Malignom gefunden werden konnte, die Entwicklung eines Plasmozytoms wegen des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes nicht ausgeschlossen werden, was dann mit 3% eine gehäufte Plasmozytominzidenz bedeuten würde.

Die uns vorliegende Literatur über eine Koinzidenz von MAL und monoclonaler Gammopathie stellte jeweils nur kasuistisch einzelne Fälle dar, ohne Aussagen über die Häufigkeit bei MAL-Patienten zu machen.

4.1. Fall 1: A.K., geb. 1915 (weiblich)

Die Patientin, 63jährig bei ihrer ersten Aufnahme, war insgesamt viermal in unserer stationären Behandlung (Sept. bis Nov.1978; Dez.78 bis Feb.79; Mai bis Juni 80; Sept.80).

Anamnese

Die Familien- und Kindheitsanamnese ergab keine Auffälligkeiten. Mit 16 Jahren unterzog sich die Patientin einer Appendektomie, mit 38 einer subtotalen Uterusamputation (Myom-OP). 1972 wurde eine Leistenbruch-Operation rechts, sowie eine Hüft-TE rechts vorgenommen. Ansonsten litt Frau K. öfter unter Mandelentzündungen; ausserdem war eine Hypertonie, mit systolischen Werten über 200 mmHg bekannt.

Ca. ein halbes Jahr vor der Erstaufnahme bemerkten die Angehörigen der Patientin eine zunehmend "rauhe Stimme" im Anschluss an eine "Grippe"; die Sprache wurde mehr und mehr undeutlich. In den letzten 8 Wochen erfolgte eine Gewichtsabnahme von 10 kg. Seit Kurzem bestand auch eine Schluckstörung und ein "Pelzigkeitsgefühl" der Dig.III-V der rechten Hand, sowie erhebliche "Kreuzschmerzen".

1.Aufnahme (Sept.78)

Aufnahmebefund

Die Patientin kam in vorgealtertem und mässig reduziertem Allgemeinzustand in die Klinik.

Neurologischer Befund:

Neben einem gesteigerten Masseterreflex zeigte die Patientin eine deutliche Atrophie und Parese der mimischen und der Kaumuskulatur. Die Zunge war hochgradig atrophisch mit Fibrillieren und konnte kaum noch bewegt werden. Beidseitig war eine Gaumensegelparese festzustellen; die Sprache wirkte typisch bulbär.

Die Muskeleigenreflexe (Biceps-, Brachioradialis-, Triceps brachii-, Quadriceps-, Triceps surae-Reflex), der Mayer'sche Reflex und die Bauchnautreflexe waren lebhaft bis gesteigert auslösbar. Pathologische Reflexe waren nicht provozierbar.

Die Schultergürtelmuskulatur erschien auf beiden Seiten atrophisch mit Faszikulationen. Bei sonst unauffälliger grober Kraft fiel beim Beinhalteversuch eine Schwäche in der rechten unteren Extremität mit subjektivem Schweregefühl auf.

Ausser einer Dysdiadochokinese rechts bot die Koordinationsprüfung keinen pathologischen Befund.

Abgesehen von der bereits erwähnten, morgendlich vorübergehenden Parästhesie konnten keine Sensibilitätsstörungen objektiviert werden. Ebenso war die Blasen- und Mastdarmfunktion intakt.

Die euphorisch, affektilabil wirkende Patientin machte einen wenig differenzierten Eindruck.

Internistischer Befund:

Links war eine taubeneigrosse Inguinalhernie zu tasten.

Ausser einem Emphysemthorax mit leichter Zyanose und Einflusstauung ergab sich kein auffälliger Befund.

Technische und Laborbefunde

EMG: Bei der elektromyographischen Untersuchung fanden sich in der Extremitäten-, sowie auch in der Gesichts- und Zungenmuskulatur vereinzelt Faszikulationspotentiale und Riesenpotentiale. Die Befunde sprachen für eine generalisierte Läsion des peripheren Motoneurons.

Routinelabor: Das Blutbild bot folgenden Befund: Leuko $2300/\text{mm}^3$, Ery $4,4 \text{ Mill}/\text{mm}^3$, Hb $12,4 \text{ g/dl}$, Hk 36%.

Im Differentialblutbild zeigte sich eine relative Vermehrung von Eosinophilen (6%), Lymphozyten (50%) und Monozyten (12%). Die Elektrolyte waren bis auf Ca^{++} ($5,78 \text{ mval/l}$) und anorg. Phosphat ($4,82 \text{ mval/l}$) ebenso wie die Serumenzyme bis auf $\gamma\text{-GT}$ (42 mU/ml) im Normbereich. Bei einem Gesamteiweiss von $8,20 \text{ g/dl}$ ergab die Serumelektrophorese eine relative Vermehrung der Gammaglobuline mit einem schmalbasigen M-Gradienten im Gammabereich.

Immunelektrophorese: Bei der Immunelektrophoretischen Untersuchung fand sich eine monoclonale IgG-kappa-Gammopathie bei deutlicher Verminderung des polyclonalen Anteils von IgG sowie IgM und IgA (IgG 40,50 g/l; IgA 0,20 g/l; IgM 0,65 g/l. Extremwerte nach SELIGMANN: IgG 6,5-17g/l; IgA 1-4 g/l; IgM 0,5 - 2,2 g/l). Zusätzlich ergab sich eine Verminderung von Transferrin und Albumin. Die Suche nach Bence-Jones-Protein im Urin blieb bei einem Gesamteiweiss von 0,11 g/l erfolglos.

Bei negativem Luessuchtest und Rheumafaktor fiel der C-reaktives-Protein-Latex Test deutlich positiv aus.

Myelotomie: Die Myelotomie am Beckenkamm brachte als Befund eine insgesamt mittelgradig verminderte, reifungsgestörte Myelopoese mit vermehrten Pyknoseformen und Eosinophilie. Typische Plasmazellen waren in überwiegend perikapillärer, aber auch kapillarunabhängiger Anordnung vermehrt. Das Ergebnis sprach mit einiger Wahrscheinlichkeit für eine Frühform des Plasmozytoms.

Röntgen: Die LWS und BWS Aufnahme in 2 Ebenen zeigte das Bild einer teils pontifizierenden Spondylose mit Hyperlordosierung und liess einen Zustand nach TEP rechts und eine Coxarthrose links erkennen. Anhand der Röntgenaufnahmen der Arme und Unterschenkel, des Schädels, des Thorax, sowie einer Beckenübersicht konnten keine osteolytischen Prozesse im Sinne eines Plasmozytoms dargestellt werden.

Verlauf:

Nach Klinikaufnahme stiegen die niedrigen Werte für Leukozyten innerhalb von 3 Wochen auf Normalwerte an, das Differentialblutbild normalisierte sich ebenfalls. 2 1/2 Wochen nach Aufnahme wurde eine Alkeran/Decortin Therapie des Plasmozytoms eingeleitet (9 Tage x 12 mg, 8 Tage ausschleichend).

2. Aufnahme (Dez. 78)

Es ergab sich eine Verschlechterung der sprachlichen Symptome ohne sonstige Veränderung der bereits erhobenen neurologischen Befunde.

Das Blutbild zeigte folgende Werte: Leuko $3400/\text{mm}^3$, Ery $3,6 \text{ Mill}/\text{mm}^3$, Hb $10,1 \text{ g/dl}$, Hk $27,3\%$. Es besserte sich leicht während des stationären Aufenthaltes.

Die Serumelektrophorese hatte erneut das bekannte Bild zum Ergebnis (Gesamteiweiss $7,3 \text{ g/dl}$, Gammaglobulinfraktion 39% , Albumin 46%). Bei der Immunelektrophorese war wiederum die IgG-kappa-Gammopathie (IgG 31 g/l , IgA $0,25 \text{ g/l}$, IgM $0,55 \text{ g/l}$) festzustellen.

Bei einer Schädelröntgenaufnahme kamen nach wie vor keine Osteolysen zur Darstellung.

Die Werte eines Liquorpunktates waren:

$2/3$ Zellen; 1 Ery; Gesamteiweiss $22 \text{ mg\%}$; Gluc $62 \text{ mg\%}$.

Bei der Immunelektrophorese des Liquors war das IgG-kappa-Paraprotein, und zusätzlich noch Albumin, Alpha 1-Antitrypsin, Alpha 1 und Alpha 2 Globuline, sowie Transferrin zu finden.

Es wurde zum zweitenmal mit einem Alkeran/Decortin Stoss behandelt.

Zwischenaufnahme (April 79)

Es war eine weitere Verschlechterung der bulbären Symptomatik und ein Kraftverlust in den Armen zu verzeichnen. Ansonsten war keine Änderung der bekannten Befundkonstellation erkennbar.

3. Aufnahme (Mai 80)

Die klinischen Symptome hatten sich nicht wesentlich verschlechtert. Erstmals trat aber auf beiden Seiten ein positiver Babinski-Reflex auf. Die grobe Kraft war in den Extremitäten allseits reduziert und die Muskulatur, vor allem im Bereich der Hände, stark atrophisch.

Auffällige Werte im Routinelabor: Crea 1,81 mg/dl; y-GT 48 mU/ml; Eisen 30 ug/100ml; Gesamteiweiss 8,84 g/dl. Elektrophoretisch fand sich nach wie vor die monoclonale Gammazacke mit einem Gammaglobulinanteil von 34%.

In der chirurgischen Klinik des Hauses wurde eine incarcerierte Schenkelhernie links operiert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Eine erneute Liquoruntersuchung brachte folgende Befunde: 2/3 Zellen, Gesamteiweiss 20 mg%, Gluc 53 mg%.

Die Liquorelektrophorese-Werte waren: Prä 6,5%; Alb 39,1%; Alpha1 5,1%; Alpha2 3,9%; Beta 21,2%; Gamma 24,2%.

Es war eine schmalbasige Gammazacke zu sehen.

4. Aufnahme (Sept. 80)

Die Patientin wurde das letzte Mal aufgenommen, um eine Bridenlösung bei hohem Dünndarmileus vorzunehmen.

Der Allgemeinzustand war schlecht, wobei die meisten Laborparameter seit dem vorangegangenen stationären Aufenthalt in ihrer Tendenz sich nicht verändert hatten.

Das Serumgesamteiweiss betrug nun 9,5 g/dl mit einem elektrophoretischen Gammaglobulinanteil von 34%.

Epikrise:

Bei Frau K. wurde eine MAL mit schwerer bulbärer Symptomatik sowie ein im Anfang stehendes IgG-kappa-Plasmozytom diagnostiziert. Wenn auch keine typischen Knochenherde oder andere maligne Manifestationen objektivierbar waren, so sprechen doch folgende Punkte stark für ein Plasmozytom: das Antikörpermanagementsyndrom, die vorübergehenden Blutbilddepressionen, der Myelotomiebefund und die steigende Tendenz des Gesamteiweisses.

Obwohl durch die Alkeran/Decortin Behandlung keine Besserung erzielt werden konnte, ist der protrahierte Verlauf immerhin bemerkenswert. Dies kann jedoch im Zusammenhang mit der Diskussion um allgemein benignere Verläufe symptomatischer MAL-Formen nicht ohne weiteres auf die Behandlung zurückgeführt werden.

4.2. Fall 2: A.M., geb. 1914 (männlich)

Der Patient befand sich zweimal in stationärer Behandlung im Klinik Grosshadern (Juni/Juli 1980, Nov. 81).

Anamnese

Herr M. kannte seine Eltern nicht; die Mutter soll an einer Appendizitis verstorben sein. Von seinen 3 Geschwistern starb eine Schwester an Mamma Ca. und ein Bruder an Lungen Ca., der Gesundheitszustand seiner zweiten Schwester war nicht bekannt. Während seiner Kindheit, die er in einem Kinderheim verbrachte, machte er eine Rachitis durch. Im Alter von 36 Jahren wurde eine Appendektomie durchgeführt. 1960 erkrankte der Patient an einer Pneumonie und litt vorübergehend unter "Wirbelsäulenbeschwerden". Im Juni 1974 erfolgte eine Operation eines Colon Ca. mit anschliessender Bestrahlung. Nach einer im Juli 74 vorgenommenen Cholezystektomie entwickelte sich eine fragliche chronische Hepatitis durch Transfusionen.

Seit Mitte Juli 1979 begann eine zunehmende Schwäche und Atrophie der linken Schultergürtelmuskulatur und des linken proximalen Armes. Anfang 1980 bemerkte der Patient auch im Bereich des rechten Oberarmes eine Abschwächung der Kraft mit Atrophieerscheinungen.

1. Aufnahme (Juni 80)

Der 66jährige, adipöse (85 kg) Patient wurde in gutem Allgemeinzustand aufgenommen.

Neurologischer Befund:

Im Bereich des Kopfes und der Hirnnerven fanden sich keine Auffälligkeiten.

Die Muskeleigenreflexe der oberen Extremitäten waren bis auf einen normalen linken Brachioradialis-Reflex nur sehr schwach auslösbar. Bauchhautreflexe waren kaum mehr vorhanden. Den Patellarsehnenreflex konnte man beidseits lebhaft, den Achillessehnenreflex rechts überhaupt nicht provozieren.

Pathologische Reflexe waren nicht vorhanden.

Der linke Arm konnte nicht bis zur Horizontalen angehoben werden. Die Musculi supra- et infraspinatus, deltoideus, biceps, triceps und serratus waren deutlich atrophisch mit Funktionseinschränkung, wobei ebenfalls die kleine Handmuskulatur links mehr als rechts mitbetroffen war.

Faszikulieren zeigte sich im gesamten Bereich der genannten Muskulatur. Im Rahmen der Koordinations- und Sensibilitätsprüfung konnten keine Ausfälle festgestellt werden.

Internistischer Befund:

Bei dem schwer adipösen Patienten fand sich ein erhöhter Blutdruck (160/100 mmHg), aber kein pathologischer Befund des Augenhintergrundes. Ausser einem Beckenschiefstand durch eine Beinverkürzung rechts nach einem Oberschenkel-schussbruch 1944 konnten keine Auffälligkeiten bei der allgemeininternistischen Untersuchung erhoben werden.

Technische und Laborbefunde

Coloscopie: Die bei Zustand nach über 6 Jahre zurückliegenden Colon Ca. Op. anberaumte Coloscopie zeigte ausser inneren Hämorrhoiden bis zum Ileum keine pathologischen Veränderungen.

EMG: Im EMG kam eine ausgeprägte generalisierte Läsion des peripheren motorischen Neurons mit einem aktiven Dener-vierungsprozess in der Oberarmmuskulatur beidseits und der kleinen Handmuskulatur rechts zur Darstellung. Einschiessen-de Faszikulationspotentiale fanden sich in der linksseiti-gen Peronäusgruppe. Die Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ulnaris lag im Normbereich.

Muskelbiopsie: Eine aus dem linken Musculus biceps brachii entnommene Biopsie ergab das Bild eines chronisch-neurogenen Gewebssyndroms.

Neben den im Vordergrund stehenden myopathologischen Veränderungen, welche für eine primär neurogene Affektion sprachen, waren ausgeprägte sekundäre myopathische Veränderungen im Sinne einer Begleitmyopathie erkennbar.

Routinelabor: Die Elektrolythe, das Blutbild und die Serumenzyme waren im Normalbereich bis auf eine erhöhte CK von 96 mU/ml. Das CEA betrug 6,0 ng/ml. Die Serumelektrophorese liess bei einem Gesamteiweiss von 7,4 g/dl mit normalen prozentualen Fraktionsanteilen einen deutlichen M-Gradienten im Gammabereich erkennen. Die Liquorelektrophorese ergab bei einem Gesamteiweiss von 45 mg/dl eine normale Verteilung ohne deutlichen Gamma-peak.

Immunoelektrophorese: Immunelektrophoretisch war sowohl im Serum als auch im Liquor ein monoclonales IgG-lambda-Paraprotein. Die Suche nach Bence-Jones-Proteinen im Urin war bei einem Gesamteiweiss von 0,14 g/l ergebnislos.

Der Rheumafaktor nach Waaler-Rose war mit 1 : 320 deutlich erhöht. Lues-Suchreaktion und C-reaktives Protein fiel negativ aus.

Skelettszintigraphie: In der Skelettszintigraphie kamen Anreicherungen im Bereich des rechten Ellenbogens, des rechten Femurschaftes, des rechten Kniegelenks und der 9.Rippe links paravertebral zur Darstellung, dabei handelte es sich eher um degenerative Veränderungen bzw. um die bekannte Fraktur als um solitäre Metastasen, wenn man die Radiologie berücksichtigt.

Röntgen: Die Röntgendarstellung von Sella und Schädel zeigten einen unauffälligen Befund, Osteolysen waren nicht zu erkennen. Die HWS Aufnahme ergab eine mässig gradige Spondylochondrose und Uncovertebralarthrose in Höhe C3 bis C7 mit geringgradig eingeengten foramina intervertebralia C5/C6. Der Befund der Spondylochondrose war auch an der BWS und LWS zu sehen.

Die Beckenaufnahme ergab das Bild einer linksseitigen Coxarthrose. Der Femur rechts zeigte die bekannte Fraktur. Das Thoraxbild war ausser kalkdichten Indurationen ohne pathologischen Befund.

Im EKG waren ventriculäre Extrasystolen zu erkennen. Das EEG war normal.

2. Aufnahme (Nov. 81)

Der neurologische Zustand des Patienten hatte sich seit der letzten Aufnahme deutlich verschlechtert. Beide Arme waren paretisch und atrophisch. Ebenso hatten die Atrophien der Schultergürtelmuskulatur deutlich zugenommen. Pyramidenbahnzeichen waren auch jetzt nicht vorhanden. Im Bereich der Oberschenkel traten Faszikulationen auf. Ansonsten hatten sich die bereits erhobenen Befunde nicht geändert.

Die CK betrug nun 102 mU/ml; im Übrigen war die Laborchemie im Normbereich. Die Serumelektrophorese bot bei normalen Fraktionsanteilen und einem Gesamteiweiss von 7,5 g/dl wieder das Bild eines deutlichen M-Gradienten. Auch die Liquorelektrophorese ergab bis auf ein Gesamteiweiss von 37 mg/dl einen kaum veränderten Befund; Zellen- und Glucosegehalt des klaren Liquors war normal.

Das C-reaktive Protein fiel schwach positiv aus, wohingegen die Suche nach Rheumafaktor Waaler-Rose ein negatives Ergebnis brachte.

Serum- und Liquor-immunelektrophoretisch bestand weiterhin die bekannte IgG-lambda-Gammopathie. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline erbrachte: IgG 16,4 g/l, IgA 1,5 g/l, IgM 1,3 g/l. Nach wie vor konnten keine Bence-Jones-Proteine im Urin nachgewiesen werden.

Die Röntgenaufnahmen von Schädel, Schulter-, Hüft- und Kniegelenken zeigten wohl eine strähnig aufgelockerte Spongiosastruktur, gaben jedoch keinen Hinweis auf osteolytische Herde.

Eine Knochenbiopsie liess eine ausgeprägte Markatrophie, jedoch ebenfalls keinen Hinweis auf ein Plasmozytom erkennen.

Epikrise

Herr M. litt klinisch unter einer spinalen Muskelatrophie als Teilausdruck einer MAL, was durch das Alter und die Generalisierungstendenz untermauert wird. Hämatologisch bestand wahrscheinlich eine benigne IgG-lambda-Gammopathie. Der Fall des Patienten ist insofern bemerkenswert, als er selbst und ebenfalls 2 seiner Geschwister an einem Carcinom erkrankten. Dies passt erstens zu der Annahme von FATEH-MOGHADAM (1974), dass benigne Gammopathien oft mit Carcinomen vergesellschaftet sein können; zweitens unterstützt diese Tatsache die Befunde einer scheinbar erhöhten Malignomhäufigkeit bei MAL-Patienten und damit die Diskussion um ein paraneoplastisches Syndrom. Es stellt sich hier also die Frage, ob nicht alle drei Phänomene - MAL, Carcinom und Gammopathie - miteinander in Zusammenhang stehen.

4.3. Fall 3: O.J., geb. 1906 (weiblich)

Die Patientin war zweimal in stationärer Behandlung in der neurologischen Klinik Grosshadern (Nov.1978; März 1979).

Anamnese

Ausser den Tod des Vaters an Blasen-Darm Carcinom bot die Familienanamnese keine Besonderheiten. 1948 musste sich die Patientin wegen eines Myoms einer Uterusexstirpation unterziehen. Seit 1971 war ein Herpes zoster am Hals links bekannt. 2 Jahre vor der Aufnahme stellte sich Ohrensausen ein mit anhaltender Schwerhörigkeit.

Anfang 1978 bemerkte die Patientin eine zunehmende Muskelschwäche in beiden Armen, bes. beim Heben des rechten Armes über den Kopf. Ausserdem verspürte sie ein "Zucken und Arbeiten" im rechten Arm und in der rechten Schulter. Die Fragen nach Sensibilitätsausfällen und vegetativen Störungen verneinte sie.

1.Aufnahme (November 78)

Aufnahmebefund

Neurologischer Befund:

Bis auf einen Nystagmus mit rotatorischer Komponente beim Blick nach rechts und links waren keine krankhaften Veränderungen festzustellen, soweit es Kopf und Hirnnerven betrifft.

Die Muskeleigenreflexe waren links lebhafter als rechts auszulösen. Pathologische Reflexe konnten nicht objektiviert werden.

Es stellten sich hochgradige Atrophien im Bereich des gesamten rechten Schultergürtels, vor allem des Musculus deltoideus, sowie am rechten Oberarm dar.

Ebenso, wenn auch in geringerem Masse, war die Muskulatur des linken Schultergürtels und der linken Hand atrophisch. Die Muskeln am rechten Unterarm und beide Musculi pectorales maiores und Musculi deltoidei zeigten deutliches Faszikulieren. Die grobe Kraft war im Schulterbereich und an Armen und Händen rechts stärker reduziert als links.

Störungen der Koordination und der Sensibilität konnten nicht festgestellt werden; die Psyche war unauffällig.

Internistischer Befund:

Die internistische Untersuchung ergab ausser einer Belastungsdyspnoe und einem erhöhten Blutdruck (160/100 mmHg) keine auffälligen Befunde.

Technische und Laborbefunde

EMG: Elektromyographisch wurde ein hochaktiver, weit fortgeschrittener Denervierungsprozess in der von C7/C8 innervierten Muskulatur rechts, sowie auch ein geringerer Befund links in Höhe von C5 festgestellt, mit Faszikulationspotentialen und hochamplitudigen MAP bei normaler Nervenleitgeschwindigkeit.

Routinelabor: Die Werte der Elektrolyte und des Blutbildes lagen im Normbereich. Das Gesamteiweiss betrug 6,1 g/dl. Lediglich die Triglyceride waren mit 291 mg/dl erhöht. Die Elektrophorese zeigte bei normalen prozentualen Anteilen der Eiweissfraktionen einen M-Gradienten im Gammabereich.

Immunoelektrophorese: Eine zur Klärung durchgeführte Immunelektrophorese ergab als Befund eine monoclonale IgG-lambda-Gammopathie bei Vermehrung des Alpha2 Makroglobulins, aber ohne Antikörpermangelsyndrom. Die Suche nach Bence-Jones-Proteinen im Urin blieb bei einem Gesamteiweiss von 0,17 g/l ohne positives Ergebnis.

Im untersuchten Liquor war bei normaler Elektrophorese ein Gesamteiweiss von 50 mg/dl zu finden.

Der Rheumafaktor-Latex Test brachte einen schwach positiven Befund. C-reaktives Protein und Lues-Suchtest waren negativ.

Myelographie: Bei der Myelographie kam keine krankhafte Veränderung zur Darstellung.

Tomographie: Eine Tomographie der unteren HWS ergab keinen Anhalt für osteolytische Destruktionen, es war einzig eine ausgeprägte Osteochondrose zu sehen.

Röntgen: Eine Beckenübersicht und eine Schädelaufnahme, sowie die beidseitige Darstellung von Femur und Humerus liessen keine Osteodestruktionen erkennen. Eine Aufnahme der HWS in vier Ebenen zeigte erhebliche degenerative Veränderungen im Sinne einer Spondylochondrose. Die foramina intervertebralia in Höhe C3/C4 und C4/C5 erschienen durch dorsale Randkantenexostosen eingeengt. Die Thoraxaufnahme war ohne pathologischen Befund.

Myelotomie: Bei einer Beckenkammbiopsie war kein Hinweis auf ein Plasmozytom zu finden, sondern es war nur eine mittelgradige Markatrophie mit Entzündungszeichen zu eruieren.

Das EKG und das EEG waren normal.

2. Aufnahme (März 79)

Seit der letzten Aufnahme hatte sich der Zustand der Patientin weiter verschlechtert. Neben der vollständigen Parese des rechten Armes fand sich nun auch eine fortschrittene Schwäche des linken Armes. Neben der Schultergürtelmuskulatur waren auch die Bein- und Bauchmuskeln deutlich atrophisch.

Neben Faszikulationen in Bein-, Arm- und Brustmuskeln zeigte auch die Zunge Fibrillieren. Die Patientin hatte bemerkt, dass sich seit ca 4 Wochen eine heisere Stimme einstellte. Die Muskeleigenreflexe waren stark lebhaft, rechts abgeschwächt; die Babinski Prüfung ergab beidseits ein negatives Ergebnis. Der Gang war ataktisch und die Patientin zeigte Dysdiadochokinese, sowie einen Endstellnystagmus nach links. Die Patientin beklagte auch eine Visusverschlechterung rechts. Sensibilitätsstörungen traten nach wie vor nicht auf.

Die Serumelektrophorese zeigte den bekannten M-Gradienten im Gammabereich. Die IgG-Linie in der Immunelektrophorese stellte jetzt eine deutliche pathologische Deformierung in ihrem mittleren Bereich dar, wobei die IgA- und IgM-Linien abgeschwächt waren.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline ergab: IgG 12,80 g/l; IgA 0,70 g/l; IgM 1,35 g/l.

Es lag also ein Mangel an IgA-Globulinen vor.

Die Elektrolyte und das Blutbild lagen im Normbereich; das Gesamteiweiß betrug 7,1 g/dl. Das Differentialblutbild zeigte eine relative Vermehrung der Lymphozyten auf Kosten der segmentkernigen Leukozyten.

Die Thoraxaufnahme brachte erstmals Hinweise auf ein Emphysem. Osteolysen kamen erneut nicht zur Darstellung.

Epikrise

Bei der Patientin wurde eine eventuell beginnende bulbäre MAL mit einer IgG-lambda-Gammopathie diagnostiziert. Wenn auch der Beobachtungszeitraum für eine exakte Diagnose zu kurz ist, handelt es sich mit einiger Wahrscheinlichkeit um eine benigne Gammopathie, da keinerlei Malignitätskriterien erfindlich waren.

4.4. Fall 4: F.M., geb. 1918 (weiblich)

Die 62jährige Patientin befand sich im Januar/Februar 81 in stationärer Behandlung in der neurologischen Klinik Grosshadern.

Anamnese

Die Familien- und Kindheitsanamnese von Frau M. liess keine Besonderheiten erkennen. Im Alter von 16 und 30 Jahren wurde jeweils eine Strumektomie vorgenommen, mit 47 Jahren eine Appendektomie. Seit der zweiten Strumektomie bestand eine Stimmbandlähmung, die sich in Heiserkeit äusserte. 2 Jahre vor Klinikaufnahme begann sie unter Anfällen von Atemnot zu leiden, angeblich ein "Asthma bronchiale". Zur gleichen Zeit stellte sich eine Fussheberparese links und 1 Jahr später eine Schwäche des rechten Beines ein. Ein halbes Jahr vor Aufnahme zeigte sich auch eine Schwäche der distalen Arme und die Patientin litt unter Schluckstörungen.

Aufnahmebefund

Die Patientin kam in einem mässig reduzierten Allgemeinzustand in die Klinik.

Neurologischer Befund:

Der Masseterreflex war kräftig auslösbar. Bei Provokation des Würgereflexes kam es nur zu einem schwachen Gaumensegelschluss. Im Bereich der gesamten Zunge zeigte sich deutliches Fibrillieren. Subjektiv klagte die Patientin über Schluckbeschwerden und erlitt während der Untersuchung mehrere Attacken von Zwangsweinen. Ihre Sprache erschien deutlich bulbär, klosig verwaschen.

Die Muskeleigenreflexe bis auf den Achillessehnenreflex, der nur rechts, und dort nur gering vorhanden war, konnten seitengleich verstärkt ausgelöst werden.

Pathologische Reflexe waren beidseits negativ.

An beiden Beinen konnte man eine massive Fussheberparese erkennen, ausserdem auch eine geringgradige, links mehr als rechts ausgebildete Fussenkerparese. Auch die proximale Beinmuskulatur war geschwächt, sodass der Beinhaltversuch nicht durchgeführt werden konnte.

Es lagen generalisierte Muskelatrophien und im Bereich aller vier Extremitäten ausgeprägtes Faszikulieren vor.

Bei Untersuchung der Koordination war ausser einer Bradydiadochochinese keine Störung feststellbar. Es konnten keine Sensibilitäts- bzw. Sphinkterstörungen objektiviert werden. Die Psyche war unauffällig.

Internistischer Befund:

Links war ein ca pflaumengrosses Rezidiv, eine Struma nodosa Grad II zu tasten.

Die Auskultation ergab beidseits basal ein expiratorisches Giemen.

Die Wirbelsäule zeigte im gesamten Verlauf Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit. Sonst waren keine Störungen erkenntlich.

Technische und Laborbefunde

EMG: Es kamen deutliche Zeichen chronischer Denervierung der gesamten untersuchten Muskulatur, einschliesslich der Zungen- und Gesichtsmuskulatur mit Faszikulationen und Riesenpotentialen zur Darstellung. Der Befund sprach für eine generalisierte Affektion des 2. motorischen Neurons.

Routinelabor: Bis auf eine leicht erhöhte BKS und eine Leukorytose von $11700/\text{mm}^3$ waren die Blutwerte unauffällig. Ebenso lagen die Elektrolyte im Normbereich. Die LDH betrug 140 mU/ml , der 13-Uhrwert des Blutzucker-Tagesprofils $160 \text{ mg\%}$.

Bei einem Gesamteiweiss von 7,2 g/dl ergab die Serumelektrophorese bei niedrigem Betaglobulinanteil (7,7%) eine erhöhte Gamma γ -globulinfraktion (22,4%), die einen schmalbasigen Gradienten aufwies.

Immunelektrophorese: Die Immunelektrophorese bestätigte den Verdacht einer monoclonalen Gammopathie durch den Befund eines IgG-lambda-Paraproteins, bei gleichzeitiger Verminderung des polyclonalen IgG- Anteils, der IgA- und IgM-Globuline, während das Alpha 2 -Makraglobulin vermehrt war. Die Suche nach Bence-Jones-Proteinen im Urin blieb bei einem Gesamteiweiss von 0,19 g/l negativ.

C-reaktives Protein, Rheumafaktor und Lues-Suchtest waren ebenfalls negativ.

Sternalpunktion: Die Sternalpunktion zeigte eine mässig-gradige Vermehrung von z.T. atypischen Plasmazellen.

Beckenkammbiopsie: Eine Myelotomie am Beckenkamm brachte ein normales Bild ohne Hinweis auf ein Plasmozytom.

Röntgen: Bei der Thoraxaufnahme stellte sich eine erhebliche Kompression der Trachea links mit Verdacht auf Struma cervicalis dar. In der Abbildung der Oberschenkel, Oberarme, BWS, sowie des Beckens war eine insgesamt aufgelockerte Knochenstruktur als Hinweis auf eine generalisierte Osteoporose mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule ohne Hinweis auf Osteolysen zu erkennen.

Das EKG war nicht pathologisch verändert.

Der HNO-Konsiliardienst bestätigte eine Recurrensparese rechts.

Epikrise

Die klinische Diagnose war eine MAL mit bulbärer Beteiligung und eine monoclonale IgG-lambda-Gammopathie. Ein sicheres Plasmozytom kann aus dem uns vorliegenden Krankheitsüberblick nicht diagnostiziert werden. Für eine benigne Gammopathie spricht das normale Blutbild, der in der Norm liegende Wert des Gesamteiweisses und des Calciums bei negativem Röntgenbefund. All diese Kriterien schliessen aber ein Plasmozytom nicht aus, für welches in unserem Fall die relative Verminderung anderer Gammaglobuline, die Klopf-schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule und die mässige Plasmazellenvermehrung im Sternalpunktat spricht.

Eine sichere Differentialdiagnose kann nur aus dem klinischen Verlauf gestellt werden, und ist in unserem kurzen Beobachtungszeitraum nicht möglich.

5. Diskussion

"Es ist ja sehr bequem, einen Zufall anzunehmen, denn das überhebt uns jedes weiteren Nachdenkens, aber befriedigend ist es nicht. Es sagt unserem Causalitätsbedürfnis viel mehr zu, bei gleichzeitig oder in unmittelbar zeitlicher Aufeinanderfolge verlaufenden Erscheinungen einen Zusammenhang zwischen ihnen zu suchen und zu finden." (SENATOR 1899)

Dieser Zusammenhang kann für die Koinzidenz von MAL und monoclonalen Gammopathien in keiner Weise als gesichert gelten, wenn man die hier abgehandelten Fälle betrachtet. Das gleichzeitige Auftreten von 2 Ereignissen lässt allein keinen Schluss auf eine kausale Kohärenz zu, auch wenn, wie das Zitat von SENATOR zeigt, die Motivation des Untersuchers dazu drängt. Während die Hypothese der wechselseitigen Bedingtheit von Paraproteinämien und peripherer Neuropathie durch zahlreiche Untersuchungen und experimentelle Arbeiten einigermaßen erhärtet ist, hängt die Vermutung eines nicht-mechanischen Zusammenhangs von monoclonalen Gammopathien und Erkrankungen des motorischen Neurons am dünnen Faden vereinzelter, kasuistischer Veröffentlichungen.

Dem Argument von BAUER u.Mit. (1977), dass die relative Seltenheit beider Erkrankungen einer für ein nicht-zufälliges Zusammentreffen spreche, muss erwidert werden, dass auch die klaren Fallbeschreibungen einer solchen Koinzidenz relativ spärlich sind. Dabei befinden sich die Befürworter eines nicht-zufälligen Auftretens mit der Methode der kasuistischen Beschreibung in einem Dilemma, als sie einerseits einen Zusammenhang aufzeigen wollen, andererseits dieser Zusammenhang aber nicht mechanischer Natur, etwa in Form von Infiltration, Amyloidablagerung oder Kompression, sein darf, das heisst, mit gewöhnlichen klinischen und autoptischen Mitteln gar nicht darzustellen ist.

Aus der uns vorliegenden Literatur einschliesslich der vier von uns beschriebenen Fälle lässt sich zum Thema MAL und Paraproteinämien weder eine exakte statistische Aussage machen, noch wird die Hypothese durch spezielle experimentelle, z.B. floureszenzimmunologische Untersuchungen gestützt.

So kann man im derzeitigen Stand der Beobachtungen lediglich folgende Punkte als ein gewisses, wenn auch schwaches Indiz für eine tatsächliche, anatomisch nicht fassbare Kohärenz von Erkrankungen motorischer Neurone und paraproteinämischer Hämoblastosen anführen:

- 1) Der für eine MAL untypisch beschriebene, prolongierte Verlauf, lässt an eine möglicherweise "symptomatische" Form denken, für die man die diagnostizierte Gammopathie als Ursache unter Kenntnis von Ergebnissen über paraneoplastische Syndrome und immunologische Untersuchungen zumindest vermuten kann.
- 2) Die von PETERS und CLATANOFF (1968) beschriebene Remission der neurologischen Symptomatik und der für eine Bulbärparalyse prolongierte Verlauf unserer Patientin A.K. nach jeweiliger zytostatischer Behandlung der Hämoblastose, könnte man als, wenn auch unsicheren Anhaltspunkt für eine hämatologische Bedingtheit der neurologischen Erkrankung sehen.

Die folgenden Überlegungen zur Konzeption beider Krankheiten sind also stets unter der gesetzten, an sich nicht bewiesenen Grundannahme eines wie auch immer gestalteten Zusammenhangs zwischen beiden Phänomenen zu sehen.

Grundsätzlich sind 3 Möglichkeiten einer Bedingtheit von MAL und Gammopathie denkbar:

- 1) Die Hämoblastose bewirkt in irgendeiner Form die systemische Degeneration des motorischen Neurons.
- 2) Die neurologische Erkrankung ruft die Paraproteinämie hervor.
- 3) Beide pathologischen Erscheinungen wurzeln in einem dritten, nicht näher erkenntlichen Vorgang.

Die These 1) wird in der uns vorliegenden Literatur von den meisten Autoren unterstützt, wobei die Ansichten über den möglichen Wirkmechanismus allerdings verschieden sind (SENATOR 1899; FREUZER 1926; LINDEBOOM u. MULDER 1941; SILVERSTEIN u. DONIGER 1963; PETERS u. CLATANOFF 1968; SCULLY u.Mit. 1977; BAUER u.Mit. 1977; PRANGE u.Mit. 1979; KRIEGER u. MELMED 1982).

Die These 2) findet in den uns bekannten Veröffentlichungen keine Anhänger. Dennoch wäre es denkbar, dass durch eine "abiotrophische" (MUMENTHALER 1982) Degeneration von Nervenzellen Antigenstrukturen frei werden, die einen Proliferationsreiz für antikörperproduzierende Zellen darstellen, der unter Umständen zu einer malignen Transformation führen könnte.

Zu These 3) wird als gemeinsame Ursache ein Virusbefall oder andere Krankheitsvorgänge diskutiert (NORRIS u. ENGEL 1965; CHAZOT u.Mit. 1976).

CLARKE (1954) verwirft einen nicht auf Kompression beruhenden, "toxischen" Zusammenhang zwischen Rückenmarkserkrankungen und Plasmozytom, indem er bei einigen Veröffentlichungen aufzuweisen versucht, dass die neurologische Symptomatik doch auf einer Kompression oder einer anderen bekannten Ursache beruhe.

Jedoch bringen die von ihm zitierten Autoren (u.a. KREUZER 1926; LINDEBOOM u. MULDER 1941) ausschliesslich stark anfechtbare Fälle; dagegen sprechen spätere Veröffentlichungen, aber auch nicht genannte frühere (SENATOR 1899), die wesentlich klarere Fälle vorstellen. Damit ist CLARKEs Zurückweisung der Hypothese nicht mehr fundiert und akzeptabel.

Die Rechtmässigkeit einer Übertragung von Ergebnissen und Modellen wie sie bei anderen neurologischen Komplikationen von monoclonalen Gammopathien, etwa der peripheren Neuropathie, erhoben wurden, erscheint zweifelhaft. Immunglobulinablagerungen wurden nur in den Myelinscheiden peripherer Nerven (PROPP u. Mit. 1975; JULIEN 1978; u.a.), nicht aber an Zellsomata des ZNS gefunden.

Ein Hyperviscositätssyndrom, das von PETERS u. CLATANOFF (1968) auch für die Erkrankung des motorischen Neurons diskutiert wird, stellt sich dadurch als nicht sehr wahrscheinlich dar, insoweit SOLOMON (1965) bei einer möglichen MAL im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen mit Morbus Waldenström keine deutlich erhöhte Blutviscosität fand und auch durch eine Plasmapheresebehandlung keine Besserung erzielen konnte. Trotzdem wird aber beschrieben, dass Durchblutungsstörungen des ZNS Bilder einer MAL produzieren können (JELLINGER 1966).

Die Annahme eines paraneoplastischen Syndroms (SCULLY u. Mit. 1977; BAUER u. Mit. 1977) ist in Zusammenhang mit einer scheinbar erhöhten Malignomhäufigkeit bei MAL-Patienten zu sehen. (SWANK u. PUTNAM 1943; WECHSLER u. Mit. 1944; ASK-UPMARK u. MEURLING 1955; O'DOHERTY 1961; NORRIS u. ENGEL 1965; BRAIN u. Mit. 1965; BUCHANAN u. MALAMUD 1973; SHY u. SILVERSTEIN 1964; ROWLAND 1965; RICHARDSON 1965; MÜLLER-JENSEN u. BERNHARDT 1973). Unterstützung findet diese Hypothese auch durch Beschreibungen von Remissionen der neurologischen Symptomatik nach Behandlung des Malignoms, und zwar neben anderen Krebsarten (BRAIN u. Mit. 1965; BUCHANAN u. MALAMUD 1973) auch bei einer Gammopathie (PETERS u. CLATANOFF 1968).

Dagegen ist jedoch einzuwenden, dass eine Besserung nach der Behandlung nicht eine Besserung durch die Behandlung sein muss, wiewohl in allen 3 Fällen keine Heilung des Malignoms erzielt wurde, sondern die Patienten ungeachtet der Therapie an ihrer malignen Erkrankung verstarben. Dem steht auch gegenüber, dass erstens in einer relativ grossen Zahl der Fälle Therapieversuche der MAL durch Entfernung der Neoplasie fehlschlagen, und zweitens nach CURRIE u.Mit. (1970) paraneoplastische Syndrome des Nervensystems bei Retikulosen signifikant seltener sind als bei Carcinomen.

Die Annahme von BRAIN u.Mit. (1965), dass eine MAL bei Malignom einen benigneren Verlauf aufweisen, wird auch durch Kasuistiken bei einer paraproteinämischen Hämoblastose untermauert, indem für eine MAL ungewöhnlich lange Krankengeschichten bis zu 12 Jahren beobachtet wurden (SOLOMON 1965; PETERS u. CLATANOFF (1968). Ebenso gehört eine Krankheitsdauer von 3 Jahren bei unserer Patientin A.K. für das Vollbild einer bulbären MAL immerhin zu den protrahierten Verläufen (20% nach MUMENTHALER 1982).

Bemerkenswert im Zusammenhang mit dem Modell eines paraneoplastischen Syndroms ist, dass bei 3 von unseren 4 Patienten (A.M., F.M., O.J.) und wahrscheinlich bei mindestens 2 Fällen aus der Literatur (CHAZOT u.Mit. 1976; MELMED u. KRIEGER 1982) eine benigne Gammopathie vorlag. Gegebenenfalls könnten sich also paraneoplastische Vorgänge bereits vor einem oder ohne ein klinisch fassbares Malignom manifestieren. Damit ist der Gedanke, bei dem paraneoplastischen Mechanismus könne es sich um eine der allgemeinen Tumorkachexie parallele Ernährungsstörung des Nervengewebes handeln, zumindest für Teilbereiche in Frage zu stellen.

CHAZOT und MELMED denken jedoch eher an eine virus- oder immunologisch vermittelte Pathogenese. Dies erhält seine Bekräftigung durch Beobachtung einiger Autoren, die eine Viruserkrankung als ein mögliches ätiologisches Moment der MAL sehen (VIOLA u.Mit. 1979; PENA 1977; PERTSCHUK u.Mit. 1977; OSHIRO u.Mit. 1976).

Ein generell vermehrtes Auftreten von oligoclonalen Immunglobulinbanden, eventuell auch antiviraler Natur, konnte bei MAL-Patienten jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden (CASTAIGNE u.Mit. 1971; BROOKS u.Mit. 1978; ADORNATO u.Mit. 1979).

Es ist merkwürdig, dass von 5 in der Literatur beschriebenen Fällen eines klinisch einigermaßen akzeptablen MAL-Syndroms bei Gammopathie (SENATOR 1899; PETERS und CLATANOFF 1968; CHAZOT u.Mit. 1976; BAUER u.Mit 1977; MELMED u. KRIEGER 1982) in der Obduktion nur 2 (BAUER u. Mit. 1977; MELMED u. KRIEGER 1982) die typischen pathologischen Veränderungen einer MAL am Nervensystem zeigten. Bei den Patienten von SENATOR (1899) und PETERS u. CLATANOFF (1968) konnte sogar autoptisch praktisch keine Veränderung des Nervensystems verifiziert werden. Hier ist im Zusammenhang mit den untypischen klinischen Verläufen zu fragen, ob es sich bei diesen möglichen paraneoplastischen Syndromen zwar um phänomenologisch ähnliche Bilder handelt, die aber in ihrer Krankheitsentität von der "idiopathischen" MAL grundverschieden sind.

Es fällt auch auf, ohne jedoch irgendeinen statistisch signifikanten Aussagewert zu haben, dass unter den 7 in der Tabelle aufgeführten Patienten, von denen eine Anamnese bekannt ist, je 2 eine Myomoperation, eine Strumektomie, eine Cholezystektomie oder eine maligne Vorerkrankung aufwiesen, wobei jeder Patient mindestens einen dieser vier Faktoren zeigt.

6. Tabellarische Übersicht

Tab.1: Koinzidenz von MAL-Syndrom und paraproteinämischen
Hämoblastosen in der Literatur und eigene Beobach-
tungen

Neurolog.Diagnose Intern.Diagnose Manifestations-
Alter (a)

A.K. weibl.	MAL bulbäre Symptomatik	IgG-kappa- Gammopathie Plasmozytom	62
F.M. weibl.	MAL bulbäre Symptomatik	IgG-lambda- Gammopathie	61
O.J. weibl.	MAL	IgG-lambda- Gammopathie	72
A.M. männl.	MAL spinale Muskelatrophie	IgG-lambda- Gammopathie	65
Mel. 1982 männl.	MAL bulbäre Symptomatik	IgG-kappa- Gammopathie	63
Bau. 1977 männl.	MAL spinale Muskelatrophie	M. Waldenström	75
Pet. 1968 männl.	MAL spinale Muskelatrophie	M. Waldenström	58
Cha. 1976 ?	MAL	IgM-kappa- Gammopathie M.Waldenström	59
Sen. 1899 weibl.	MAL (?) bulbäre Symptomatik	Multiples Myelom	36
Sol. 1965 ?	MAL	M. Waldenström	(?)

	Familienanamnese	Patientenanamnese	Therapie
A.K. weibl.	Keine Auffälligkeiten	Uterus Myom OP Hypertonus	Alkeran Decortin / Keine Besserung der Neurologie
F.M. weibl.	Keine Auffälligkeiten	Strumektomie	Keine Therapie
O.J. weibl.	Vater: Blasen Ca.	Uterus Myom OP Schwerhörigkeit Herpes Zoster	Keine Therapie
A.M. männl.	Geschwister: weibl.Mamma Ca. männl.Bronchus Ca.	Colon Ca OP Cholezystektomie Hepatopathie	Keine Therapie
Mel. 1982 männl.	Keine Angaben	Thyreotoxikose Thyreoidektomie Glaukom	Keine Therapie- angaben
Bau. 1977 männl.	Keine Angaben	Prostata OP Cholezystektomie akute Pankreatitis Herpes simplex	Leukeran / Keine Besserung der Neurologie
Pet. 1968 männl.	Keine Angaben	Keine Angaben	Chlorambucil / Besserung der Neurologie
Cha. 1976 ?	Keine Angaben	beidseitiges Orbitalymphom	Keine Therapie- angaben
Sen. 1899 weibl.	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Therapie- angaben
Sol. 1965 ?	Keine Angaben	Keine Angaben	Plasmapherese / Keine Besserung der Neurologie

	Serum Eiweiss (g/100ml)	Serum Elpho.	quant. Immungl. (g/l)	Urin Bence Jones
A.K. weibl.	9,5	43,5 4,0 9,8 7,3 34,9	IgG 31 IgA 0,25 IgM 0,55	Ø
F.M. weibl.	7,2	56,8 3,3 9,2 7,7 22,4	nicht durchgeführt	Ø
O.J. weibl.	7,1	62,6 3,3 8,1 9,0 16,4	IgG 12,8 IgA 0,7 IgM 1,35	Ø
A.M. männl.	7,5	63,0 2,3 6,2 9,5 18,3	IgG 16,4 IgA 1,5 IgM 1,3	Ø
Mel. 1982 männl.	Keine Angaben	Keine Angaben	IgG 22,6 IgA 1,73 IgM 1,62	Ø
Bau. 1977 männl.	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Ø
Pet. 1968 männl.	8,7	26,4 4,8 13,0 8,6 47,1	Keine Angaben	Ø
Cha. 1976 ?	7,2	Keine Angaben	IgG 5,20 IgA 3,80 IgM 5,08	Keine Angaben
Sen. 1899 weibl.	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	+
Sol. 1965 ?	10,4	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben

	Liquor Eiweiss (mg/100ml)	Liquor Elpho.	Liquor Immunelpho. (g/l)
A.K. weibl.	20	6,5 / 39,1 5,1 3,9 21,2 24,2	IgG-kappa- Paraprotein
F.M. weibl.	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
O.J. weibl.	50	4,0 / 60,6 4,7 4,7 15,1 10,9	nicht durchgeführt
A.M. männl.	37	5,1 / 53,9 6,2 4,7 20,1 10,0	IgG-lambda- Paraprotein
Mel. 1982 männl.	80	nicht durchgeführt IgG 11,7%	keine Angaben
Bau. 1977 männl.	"normal"	"normal"	"normal"
Pet. 1968 männl.	46	Keine Angaben IgG 9,1%	Keine Angaben
Cha. 1976 ?	Keine Angaben	Keine Angaben	IgG 1,05 IgA 0,18 IgM 2,40
Sen. 1899 weibl.	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Šol. 1965 ?	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben

Neurologische Befunde

A.K. weibl.	Bulbärparalyse; generalisierte Paresen, Atrophien u. Faszikulationen beginnend am Schultergürtel; lebhaft MDR; bds. pos. Babinski; keine sensibl. u. veget. Ausfälle; Affektlabilität.
F.M. weibl.	Bulbärparalyse; beinbetonte Paresen, generalisierte Atrophien u. Faszikulationen; lebhaft MDR; keine path. Reflexe; keine sensibl. u. veget. Ausfälle; Affektinkontinenz.
O.J. weibl.	Fibrillieren der Zunge; generalisierte Paresen, Atrophien, Faszikulationen an Schultergürtel u. Arm beginnend; MDR li. lebhaft; keine path. Reflexe; keine sensibl. u. veget. Ausfälle; Psyche unauffällig.
A.M. männl.	Arm- u. Schultergürtel betonte Paresen u. Atrophien; generalisiertes Faszikulieren; abgeschwächte MDR; keine path. Reflexe; keine sensibl. u. veget. Ausfälle; Psyche unauffällig.
Mel. 1982 männl.	Bulbäre Symptome; generalisierte Paresen, Atrophien u. Faszikulationen; MDR lebhaft; pos. Babinski; keine sensibl. u. veget. Ausfälle.
Bau. 1977 männl.	Generalisierte Paresen, Atrophien und Faszikulationen; keine path. Reflexe; keine sensibl. u. veget. Ausfälle.
Pet. 1968 männl.	Fibrillieren der Zunge; generalisierte Paresen, Atrophien und Faszikulationen; verminderte MDR; keine path. Reflexe; keine sensibl. u. veget. Ausfälle.
Cha. 1976 ?	Distal betonte Paresen und Atrophien der Extremitäten; generalisiertes Faszikulieren; pos. Babinski; lebhaft MDR; keine sensibl. u. veget. Ausfälle.
Sen. 1899 weibl.	Schluckbeschwerden, Zungenparese mit Fibrillieren; Parese der unteren Extremitäten; lebhaft PSR; keine Atrophien; anästhetische Zone am Unterkiefer.
Sol. 1965 ?	Generalisierte Paresen und Atrophien; re. lebhaft MDR; beidseits pos. Babinski; keine sensibl. u. veget. Ausfälle.

Sektionsbefund	
A.E. weibl.	Keine Sektion
E.M. weibl.	Keine Sektion
O.J. weibl.	Keine Sektion
A.M. männl.	Keine Sektion
Mel. 1982 männl.	Geringe Myelinverminderung der Pyramidenbahn; keine sichtbare Reduktion von Cortexzellen; im Cervicalmark Verminderung von Vorderhornzellen; Demyelinisierung im Vorderstrang; im Hypoglossusgebiet neuronale Degeneration, Gliaproliferation.
Bau. 1977 männl.	Morbus Waldenström; Atheromatose d. Basalarterien des Gehirns; symmetrische Degeneration der Vorder- u. Seitenstränge mit Verminderung d. Myelinfasern u. Gliosis; Vorderhornzellen vermindert, Degeneration einiger Myelinscheiden peripherer Nerven.
Pet. 1968 männl.	Morbus Waldenström; keine pathologische Veränderung am Nervensystem zu sehen.
Cha. 1976 ?	Corticale Atrophie; lymphoide Infiltration der Leptomeningen, Epineurien u. cauda equina; kein Anhalt für Morbus Waldenström.
Sen. 1899 weibl.	Multiples Myelom; Amyloidnephrose; ausser einer Verschmälerung des Rückenmarks keine pathologische Veränderung am Nervensystem.
Sol. 1965 ?	Keine Angaben über Sektion.

Tab.2: Neurologische Komplikationen von Paraproteinämien

Neurologische Krankheitsbilder	diskutierte Ätiologie
ZNS: - Querschnittssyndrome (häufig bei Plasmozytom, selten bei M.Waldenström) - cerebrale Raumforderungs- syndrome - progressive multifocale Leukencephalopathie - cerebrale Infektions- syndrome - Hirnabszesse - Coma paraproteinämicum - Demenz - apoplektische Syndrome - Anfälle - Kopfschmerz-Syndrome - cerebrale Blutungen - Koordinationsstörungen - Myelopathien - Psychosen	- Kompression durch Knochen- destruktion u. tumoröse Raumforderungen - metastatische Invasion des Nervensystems u. der Meningen - paraneoplastische Vor- gänge - autoallergische Phäno- mene - metabolisch-toxische Vorgänge - vasculäre Mechanismen - Hyperviskositätssyndrom - Amyloidablagerungen - Nebenwirkung der Thera- pie - Virusinfektionen
PNS: - Mono- u. Polyneuropathien - radikuläre Syndrome - unklare Schmerzsyndrome	

Tab.3: Ätiologie des MAL-Syndroms

Beobachtungen	Modelle
Koinzidenz mit Malignomen	Paraneoplastische Mechanismen Malnutrition des Nervensystems
Koinzidenz mit Infektionen	Immunologische Vorgänge
Koinzidenz mit vasculären Erkrankungen	Persistierender Poliovirus- befall
Koinzidenz mit Intoxika- tionen	Toxische Faktoren Dominanter Erbgang
Koinzidenz mit gastro- intestinalen Alterationen	
Koinzidenz mit Traumata	
Koinzidenz mit HLA-Anti- genen	
Scheinbar familiäre Häufungen	

Zusammenfassung

Koinzidenz von MAL und paraproteinämischen Hämoblastosen wird in der uns vorliegenden Literatur seit rund hundert Jahren immer wieder beschrieben. Ein spezifischer Zusammenhang beider Erkrankungen, am ehesten im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms, ist in keiner Weise gesichert. Statistisch liess sich weder in der Literatur, noch mit unseren 4 Paraproteinämie-Patienten unter 137 MAL-Fällen im Zeitraum von 1978 - 82 ein signifikanter Anhalt für ein überzufälliges Zusammentreffen finden.

Unterschiedliche neurologische Verlaufsformen bei fraglich symptomatischen Fällen lassen an einer Krankheitsentität der MAL zweifeln.

Sollte es einen Zusammenhang geben, wobei die Hämoblastose die Erkrankung des motorischen Systems bedingt, so hätte dies im Hinblick auf die beobachteten "benignen" Gammapathien eine erhebliche therapeutische Konsequenz.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Aarli,Tönder;Immunological aspects of neurological diseases;Monographs in Neural Sciences;Hrsg:Maynard M.Cohen,Chicago;National Library of Medicine;Basel New York Karger 1980 V.6;ISBN 3-8055-0814-X
- (2) Aarsetz,Ofstad,Torvick;Macroglobulinemia Waldenström: A case with hemolytic syndrome and involvement of the nervous system;Acta Med Scand;169,691(1961)
- (3) Adornato,Houff,Engel,Sever;Cerebrospinal fluid oligo-clonal proteins in ALS;Arch Neurol;36,119(1979)
- (4) Agnayo;Multiple myeloma with polyneuropathy; J Neurol Neuros Psychiat;27,562(1964)
- (5) Afifi;Myeloma cells in csf in plasma cell neoplasia; 37,1162(1974)
- (6) Ambrozy;Neurologische Komplikationen bei Multiplem Myelom;Arch Geschwulstforschung;39,328(1972)
- (7) Anche;Rev Med (Paris);10,782(1890)
- (8) Antel,Arnason,Fuller,Lehrich;Histocompatibility typing in ALS;Arch Neurol Chicago;33,423(1976)
- (9) Ask-Upmark,Meurling;On the presence of am deficiency factor in the pathogenesis of ALS;Acta Med Scand; 152,217(1955)
- (10)Astroem,Mancali,Richardson;Brain;81,93(1958)
- (11)Axelsson,Hällén;A population study on monoclonal gammopathy;Acta Med Scand;191,111(1972)

- (12) Barron, Hirano, Araki, Terry; Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord; Neurology (Min); 9,91(1959)
- (13) Barron, Rowland, Zimmermann; Neuropathy with malignant tumor metastases; J Nerv Ment Dis; 131,10(1960)
- (14) Bauer, Bergström, Ritter; M. Waldenström and motor neuron syndrome; Acta Neurol Scand; 55,245(1977)
- (15) Behan, Bell, Lonnigan, McQueen, More; Possible persistent virus in motor neuron disease; Lancet ii; 1176(1977)
- (16) Berkheiser; Multiple myelomas of children; Arch Surg; 8,853(1924)
- (17) Bethlen, van Gool, Jager; Progressive multifocal leucoencephalopathy associated with multiple myeloma; Acta Neuropath (Berl); 3,525(1964)
- (18) Bichel, Bing, Harboe; Another case of hyperglobulinemia and affection of the cns; Acta Med Scand; 1,138(1950)
- (19) Bing, Fog, Neel; Report of third case of hyperglobulinemia with affection of the cns on a toxi-infectious basis; Acta Med Scand; 91,409(1937)
- (20) Bing, Neel; Two cases of hyperglobulinemia with affection of the cns on a toxi-infectious basis; Acta Med Scand; 88,492(1936)
- (21) Bodechtel, Borchers, Kollmannsberger; Enzephalopathie bei Blutkrankheiten; Dtsch med Wschr; 91,673(1966)
- (22) Boothby; Reversible form of motor neuron disease; Lead Neuritis; Arch Neurol (Chic); 31,18(1974)
- (23) Brain, Henson; Lancet; 2,971(1958)
- (24) Brain, Wilkinson; Brain; 88,465(1965)
- (25) Brain, Croft, Wilkinson; Motor neuron disease as a manifestation of neoplasma; Brain; 88,479(1965)

- (26) Brain, Morris; Carcinomatous ALS; in: The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Stratton, New York (1965)
- (27) Brooks, Kurent, Madden, Sever, Engel; Csf antiviral antibody (Ab) titres in ALS and late post-poliomyelitis progressive muscular atrophy (LPPMA); Neurology (Min); 28, 338 (1978)
- (28) Brouwer; Neurol Zbl; 38, 674 (1919)
- (29) Brouwer, Biemond; J belge Neurol Psychiat; 38, 691 (1938)
- (30) Brownell; Multiple myeloma; Canad Med Ass J; 63, 157 (1950)
- (31) Brücher; Untersuchungen zur Morphologie der Macroglobulinämie; Waldenström; Dtsch Arch Klin Med; 203, 414 (1956)
- (32) Buchanan, Malamud; MND with renal cell carcinoma and postoperative neurologic remission; Neurology; 23, 891 (1973)

- (33) Casper; Zbl ges Neurol Psychiat; 53, 854 (1929)
- (34) Castaigne, Lhermitte, Schuller, Rouques; Les proteines du liquide cephalo-rachidien au cours de la sclerose laterale amyotrophique; Rev Neurol (Paris); 125, 393 (1971)
- (35) Chazot, Berger, Carrier, Barbaret, Bady, Dumas, Creyssel Schott; Manifestations neurologique des gammopathies monoclonales; Rev Neurol (Paris); 132, 195 (1976)
- (36) Clarke; Cranial and intracranial myelomas; Brain; 77, 61 (1954)
- (37) Clarke; Spinal cord involvement in multiple myeloma; Brain; 79, 332 (1956)
- (38) Clarke; Peripheral neuropathy associated with multiple myelomatosis; Neurology; 6, 146 (1956)

- (39)Cohen, Bohannon, Wallerstein;Waldenströms macroglobulinemia. A study of ten cases;Amer J Med;41,274(1966)
- (40)Croft,Henson,Urich,Wilkinson;Brain;88,501(1965)
- (41)Croft,Wilkinson;The incidence of carcinomatous neuropathy;Brain;88,427(1965)
- (42)Currie,Henson,Morgan,Poole;Brain;93,629(1970)

- (43)Dahlström,Järpe;Paraplegia in myelomatosis;Acta Med Scand;205,173(1979)
- (44)Dalakas,Engel;Chron. periph. neuropathy with monoclonal immunoglobulins.Study of 11 cases;Neurology;29,583(1979)
- (45)Darnley;Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinemia;Neurology;12,617(1962)
- (46)Davies-Jones,Esiri;Neuropathy due to amyloid in myelomatosis;Brit Med J;2,444(1971)
- (47)Davis;Myeloma neuropathy;Arch Neurol;27,507(1972)
- (48)Davison,Balser;Arch Surg(Chicago);35,913(1937)
- (49)Degenhardt,Sheehan;Multiple myeloma.A note on eight cases;Brit Med J;1016(1949)
- (50)Del Duca,Morningstar;Multiple myeloma associated with progressive multifocal leucoencephalopathy;J Amer med Ass;199,671(1967)
- (51)Denny-Brown;Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma;J Neurol Neurosurg Psychiat;11,73(1973)
- (52)Dernaz,Perentes;Rev Med Suisse Romande;99,297(1979)
- (53)Dodgson,Hoffman;Sensory neuropathy associated with carcinoma of the esophagus; Ann Int Med;38,130(1953)
- (54)Dutcher,Fahey;The histopathology of the macroglobulinemia of Waldenström;J nat Cancer Inst;22,887(1959)

- (55)Elizade,Josephson,Morrison;Frequency of M-components in a large serie of hematologic patients.XIII.Intern Congress of Hematology;München 1970;Abstract Volume München:J.F.Lehmann(1970)
- (56)Elkington;Proc roy Soc Med;45,661(1952)
- (57)Endtz;Sur l'origine d'une polyneuropathie dans un cas de macroglobulinemie Waldenström;Presse Med;68,2181(1960)
- (58)Engelhardt;Schnelle Wntwicklung eines Plasmocytoms aus einer rudimentären Paraproteinämie; Med Klin;59,819 (1964)
- (59)Engelhardt,Patzold;Myelomnachweis mittels Liquorcytologie; Z Neurol; 204,333(1973)
- (60)Erbslöh;Das ZNS bei Erkrankungen des Blutes;in:Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (Hrsg.E.Uehlinger, Bd.XIII/2A,S.1428)Berlin-Göttingen-Heidelberg;Springer(1958)
- (61)Esks,Millikan;Proc Mayo Clin;29,453(1954)
- (62)Fahey,Barth,Solomon;Serum hyperviscosity syndrome;JAMA; 192,464(1965)
- (63)Fateh-Moghadam;Paraproteinämische Hämoblastosen;in: Handbuch der Inneren Medizin;S.250;Springer,Berlin (1974)
- (64)Field,Hughes;Toxicity of motoneuron disease serum for myelin in culture;Brit Med J;2,1399(1965)
- (65)Fujiwara,Matsushima;Solitary plasmocytoma in the cerebellopontine angle;Surg Neurol;13,211(1980)

- (66)Glaser;Neurolog. complications of internal disease ;
in:Clinical neurology;Baker A.B.(ed.);S.2160;New York
Hoeber-Hurper(1962)
- (67)Gravanis,Someren;Intracranial solitary plasmocytoma;
Amer J Clin Path;52,769(1969)
- (68)Gremse,Frange;Koinzidenz Syndrom der Arteria spinalis
anterior und Plasmocytom;Nervenarzt;49,602(1978)
- (69)Greenfield;Brain;57,161(1934)
- (70)Guilloff,Gregor,Thompson;Motor neuron disease with
elevated csf protein;J Neurol Neurosurg Psychiat;43,390
(1980)

- (71)Häggbloom,v.Scheele;Peripheral neuropathy in monoclonal
gammopathy with cryoglobulinemia and arteriitis;Acta
Med Scand;205,247(1979)
- (72)Hällén;Discrete gammaglobulin-(M)-components in serum
clinical study of 150 subjects without myelomatosis;
Acta Med Scand;173,737(1963)
- (73)Hauptmann,Thomas;A monoclonal IgM protein with antibody
like activity for human albumin;J Clin Invest;53,932
(1974)
- (74)Heathfield,Williams;Brain;77,122(1954)
- (75)Henson;Proc roy Soc Med;46,859(1953)
- (76)Henson,Russel,Wilkinson;Brain;77,82(1954)
- (77)Henson,Hoffmann,Urich;Encephalomyelitis with carcinoma;
Brain;88,449(1965)
- (78)Henson,Urich;Peripheral neuropathy associated with ma-
lignant disease;in:Handbook of clinical neurology;vol.8
II;S.131;Hrsg.Vinken u. Bruyn;Amsterdam;North Holland
Publ.Co;New York;Amer Elsevier Publ Co;(1970)

- (79)Hesseltvik;Neuropathological studies on myelomatosis;
Acta Neurol Scand;45,95(1969)
- (80)Hirano;Parkinson dementia complex;an endemic disease
on the island of Guam;Brain;84, 642, 662(1961)
- (81)Hobbs;Paraproteins,benign or malignant? Brit Med J;
3,699(1967)
- (82)Hobbs;Paraproteins;Proc roy Soc Med;62,773(1969)
- (83)Hoffmann,Rohan,Nolte;Cerebellar immunity in Guamanians
with ALS and Parkinson-dementia;N Engl J Med;299,680
(1978)
- (84)Horwich,Engel,Chaivin;ALS sera applied to cultured
motor neurons;Arch Neurol;30,332(1974)

- (85)Imhof,Baars,Verloop;Clinical and hematological aspects
of macroglobulinemia Waldenström;Acta Med Scand; 163,
349(1959)
- (86)Iwashita,Argyakis,Lowitzch;Polyneuropathie in Walden-
ström's macroglobulinemia;J Neurol Sci;21,341(1974)
- (87)Jacox,Kahn;Multiple myeloma with spinal cord involvement;
Amer J Röntgen;30,201(1933)
- (88)Jerusalem;Paraneoplastische Syndrome und Krankheitsbilder;
Nervenarzt;43,169(1972)
- (89)Jokelainen,Tiilikainen,Lapiuleimu;Polioantibodies and
HLA antigens in ALS;Tissue Antigens;10,259(1977)
- (90)Julien,Vital;Polyneuropathie in Waldenström's macroglobu-
linemia;Arch Neurol;35,423(1978)

- (91)Kahn,Richer,Kohn;Paraproteinemia in neurological diseases;
J Clin Pathol;33,617(1980)
- (92)Kanzow;Die Paraproteinämien;Med Habil Schrift;Köln 1959
- (93)Kappeler,Krebs,Riva;Klinik der Makroglobulinämie Waldenström;Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur;Helv med Acta;25,54(1958)
- (94)Kenney,Maloney;Multiple myeloma:diagnosis and management in a series of 57 cases;Ann Intern Med;46,1079(1957)
- (95)Knedel,Fateh-Moghadam,Lamerz,Mayan;Beziehung zwischen Verminderung der Immunglobuline und klinisch manifestem Antikörpermangelsyndrom bei Paraproteinämien;Verh dtsch Ges inn Med;74,472(1968)
- (96)Kott,Livni,Zamir,Kuritzky;Cell mediated immunity to polio and HLA antigens in ALS;Neurology (Min);29,1040 (1979)
- (97)Kramer;Plasmocytoma of the brain in Kahler's disease;
Acta Neuropath (Berl);2,438(1963)
- (98)Kremer,Pratt;Proc roy Soc Med;45,230(1952)
- (99)Kreuzer;Plasmazelluläres Myelom;Dtsch.Zschr Nervenheilk;
90,224(1926)
- (100)Krieger,Melmed;ALS and paraproteinemia;Neurology;32,896 (1982)
- (101)Krüger;Landry-Guillain-Barre Syndrom mit oligoklonaler Gammopathie nach Varizellen;Nervenarzt;49,97(1978)
- (102)Krumholz,Weiss,Jiji,Bakal,Kirsh; Solitary intracranial plasmocytoma:Two patients with extended follow-up;Ann Neurol;11,529(1982)
- (103)Kurland,Mulder;Epidemiologic investigations of ALS;
Neurology(Min);4,355,438(1954)
- (104)Kurland,Mulder;Neurology(Min);5,249(1955)
- (105)Kurnick,Yohalem;Arch Neurol Psychiat(Chic);59,378(1948)

- (106) Lamerz, Fatek-Mognadam; Immunelektrophoretische Differenzierung der Paraproteine; Fortschritte aus der Medizin Sonderdruck; 89. Jg 8, 332 (1971)
- (107) Latov, Sherman; Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy; N Engl J Med; 303, 618 (1980)
- (108) Laurell; The diagnostic significance of immunoglobuline M-components in clinical work; Scand J clin lab Invest; 22, 83 (1968)
- (109) Lawrence, Rosenthal; Amer J med Sci; 218, 149 (1949)
- (110) Lawyer, Netsky; ALS (Clinicoanatomic study); Arch Neurol Psychiat (Chic); 69, 171 (1953)
- (111) Lennox, Prichard; Association of bronchial carcinoma and peripheral neuritis; Quart J Med; 74, 97 (1949)
- (112) Lennox, Prichard; Quart J Med; 19, 79 (1950)
- (113) Levison, Moller; Ugeskr Laeg; 86, 67 (1924)
- (114) Lindeboom, Mulder; Multiples Myelom mit leukämischem Blutbild und degenerativen Rückenmarksveränderungen; Acta Med Scand; 108, 363 (1941)
- (115) Liveson, Frey, Bornstein; The effect of serum from ALS patients on organotypic nerve and muscle tissue cultures; Acta Neuropath (Berl); 32, 127 (1975)
- (116) Logothetis, Silverstein, Coe; Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia; Arch Neurol (Chic); 3, 564 (1960)
- (117) Lücking; Paraneoplastische Syndrome des Nervensystems; Hrsg. Schrader; in: Neuropsychiatrische Krankheitsbilder bei basalen Stoffwechselstörungen und endogenen Mangelsyndromen; 95. Wandersammlung Südwestdtsh. Neurologen und Psychiater; TM-Verlag Baden-Baden (1979) S. 143

- (118)MacKay,Eriksen,Motulsky,Volviller;Cryo- and macroglobulinemia :elektrophoretic,ultracentrifugal and clinical studies;Amer J Med;20,564(1956)
- (119)Madonick,Solomon;Neurology;3,369(1953)
- (120)Maldonado,Kyle;Meningeal myeloma;Arch Intern Med;126,660(1970)
- (121)Mandema,Ned;De macroglobulinemia van Waldenström;T Geneesk 98,2109(1954)
- (122)Märki,Wuhrmann,Laegiader;Zur prognostischen Beurteilung der Plasmozytomkrankheit;Schweiz med Wschr;95,585(1965)
- (123)Martin;Amyotrophic meningomyelitis;Brain;48,153(1925)
- (124)Matzke,Clausen,Güttler;The significance of paraproteins in patients with primary neurologic symptoms;Act Neurol Scand;40,269(1964)
- (125)McKissock,Bloom,Chynn;Spinal cord compression caused by plasma cell tumors;J Neurosurg;18,68(1961)
- (126)Medoc,Rodriguez;Mieloma meningeo;An Tac Med Montev;46,82(1961)
- (127)Melmed,Latov;Chronic neuropathy associated with IgM antibody reacting to peripheral nerve myelin;Can J Neurol Sci;8,190(1981)
- (128)Michon,Streiff;Macroglobulinemie de Waldenström;Paris; Masson et Cie Edit;1,250(1959)
- (129)Michot;Y-D-Plasmocytom und progressive Muskeldystrophie; Schweiz med Wschr;98,1598(1968)
- (130)Miura;Berl klin Wschr;37,905(1891)
- (131)Morley,Schwieger;The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma;J Neurol Neurosurg Psychiat;30,432(1967)
- (132)Morton,Itabaski,Grimes;Non-metastatic neurological complications of bronchogenic carcinoma;J Thoracic Cardiovasc Surg;51,15(1966)

- (133)Müller-Jensen, Bernhardt; Unsere Erfahrungen bei der ALS;
Nervenarzt; 44, 143 (1973)
- (134)Mumenthaler; Neurologie; 7. überarbeitete und erweiterte
Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1982)
- (135)Neundorfer, Masuhr; Z ges Neurol Psychiat; 198, 164 (1970)
- (136)Nick, Fontamin, Brion; Macroglobulinémie de Waldenström
avec neuropathie amyloïde: observations anatomoclinique;
Rev Neurol; 109, 21 (1963)
- (137)Nonne; Degenerationsherde in der weissen Substanz des
Rückenmarks bei Leukämie; Dtsch Z Nervenheilk; 10 (1897)
- (138)Nonne; Fall von Multiplem Myelom; Münch med Wschr; 1439
(1906)
- (139)Nonne; Beitrag zur Klinik der Myelomerkrankung der Wirbel-
säule; Neurol Zbl; 40, 1 (1921)
- (140)Norgaard; Recherches sur l'évolution préclinique du
myelom multiple; Acta Med Scand; 176, 137 (1964)
- (141)Norris, Engel; Carcinomatous ALS; in: The remote effects
of cancer on the nervous system; a.a.O.; 134 (1965)
- (142)O'Doherty; The ALS syndrome; Dis Nerv Syst; 22, 305 (1961)
- (143)Oldstone, Wilson, Perrin; Evidence for immune complex
formation in patients with ALS; Lancet; 2, 169 (1976)
- (144)Olhagen, Liljestränd; Persistently devalued erythrocyte
sedimentation rate with good prognosis; Acta Med Scand;
151, 441 (1955)
- (145)Oshiro, Cremer, Norris, Lennette; Viruslike particle in
muscle from a patient with ALS; Neurology (Min); 26, 57
(1976)
- (146)Osserman, Takatsuki; Considerations regarding the patho-
genesis of the plasmocytic dyscrasias; Series Hematol;

- (147) Patten, Dunderdonk; Neuromuscular disorders associated with monoclonal gammopathy; Neurology; 31, 156 (1981)
- (148) Pedersen, Platz, Jersild, Thomsen; HLA (SD and D) in patients with ALS; J Neurol Sci; 31, 313 (1977)
- (149) Pena; Viruslike particles in ALS; electronmicroscopical study of a case; Annal Neurol; 1, 290 (1977)
- (150) Peters, Olatonoff; Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia; Neurology (Min); 18, 101 (1968)
- (151) Petite, Cruchand; Qualitative and quantitative immunoglobulin anomalies in families of subjects with idiopathic paraproteinemia; Schweiz med Wschr; 100, 338 (1970)
- (152) Pertschuk, Broome, Brigati, Cook, Vuletin, Rainford, Gupta, Kim, Nidzgorski; Jejunal immunopathology in ALS and multiple sclerosis; Lancet i; 1119 (1977)
- (153) Polli; Il problema delle cosiddette gammopatie policlonali benigne; Minerva med; 63, 1 (1972)
- (154) Prange; Neurologische Komplikationen bei paraproteinämischen Hämoblastosen; Fortschr. Neurol Psychiat; 47, 387 (1979)
- (155) Prehn; Immune responses in cancer; in: The remote effects of cancer on the nervous system; a.a.O.; S. 185 (1965)
- (156) Propp, Means, Deibel; Waldenström's macroglobulinemia and neuropathy: Deposition of M component on myelin sheaths; Neurology; 25, 980 (1975)

- (157) Radl, Masopast; Idiopathische Paraproteinämie; Schweiz med Wschr; 94, 961 (1964)
- (158) Read, Vanhegan, Matthews; Peripheral neuropathy and benign IgG paraproteinemia; J Neurol Neurosurg Psychiat; 41, 215 (1978)
- (159) Regli, Haynal; Die Beziehungen zwischen ALS und Traumata bzw. Elektrotraumata; zit. in Mumenthaler 1982
- (160) zu Rhein, Chou; Science; 148, 1477 (1965)
- (161) Richardson; Progressive multifocal leucoencephalopathy; in: The remote effects of cancer on the nervous system; a.a.O.; (1965)
- (162) Rotter; Lehrbuch der Pathologie; Band IV; Stuttgart New York: Schattauer; UTB 1050; ISBN 3-7945-0733-9 (1980)
- (163) Rowland, Schotland; Neoplasms and muscle disease; in: The remote effects of cancer on the nervous system; a.a.O.; S. 83 (1965)
- (164) Scully, Galdabini, McNeely; Case records of Massachusetts General Hospital; N Engl J Med; 297, 266 (1977)
- (165) Schauf, Antel, Arnason; Neuroelectric blocking activity and plasmapheresis in ALS; Neurology; 30, 1011 (1980)
- (166) Scheurlen; Atypische Gammaglobuline bei nicht hämatologischen Erkrankungen; Verh dtsch Ges inn Med; 69, 451 (1963)
- (167) Scheuermann; Arch Derm Syph (Berl); 178, 414 (1938/39)
- (168) Schobel, Wewalka; Paraproteinämie ohne klinisch nachweisbarem Plasmozytom oder M. Waldenström; Dtsch Arch klin Med; 207, 85 (1961)
- (169) Schobel, Wewalka; Temporäre "kryptogenetische" Paraproteinämie; Schweiz med Wschr; 95, 1301 (1965)
- (170) Schneider, Fröhlich; Zur Frage sogenannter benigner Paraproteinämien; Med Welt (Stuttg); 22, 1762 (1971)

- (171) Seligmann, Danon, Clauvel; Myelom-type immunoglobulins without evidence of myeloma; XI Congr lat Soc Haemat; Sidney (1966)
- (172) Senator; Asthenische Lähmung, Albumosurie und Multiple Myelome; Berl klin Wschr; 8 (1899)
- (173) Shy, Silverstein; A study of the effects upon the Motor unit by remote malignancy; Brain; 88, 512 (1965)
- (174) Siegal, Shorr, Lubetzki-Vorn, Soffer, Naparstek, Tur-Vaspa, Abramsky; Myeloma protein synthesis within the CNS by plasma cell tumors; Ann Neurol; 10, 271 (1981)
- (175) Siemes, Siegert; Oligoclonal γ -globulin banding of CSF in patients with MS; J Neurol Sci; 32, 395 (1977)
- (176) Silvermann, Rubinstein; Electronmicroscopic observations in a case of progressive multifocal leucoencephalopathy; Acta Neuropath; 5, 215 (1965)
- (177) Silverstein, Doniger; Neurologic complications of myelomatosis; Arch Neurol; 9, 102 (1963)
- (178) Sluga; Entmarkungserkrankungen- Untersuchungen am peripheren Nerven; VI Congress International de Neuropathologie; Paris; Masson et Cie Edit; 654 (1970)
- (179) Snapper, Turner, Moscovitz; Multiple myeloma; New York; Grune & Stratton (1953)
- (180) Snapper, Kahn; Myelomatosis; New York; S. Karger (1971)
- (181) Soffer, Siegal; Solitary dural plasmocytoma with conspicuous cytoplasmatic inclusions; Cancer; 49, 2500 (1982)
- (182) Solomon; Neurological manifestations of macroglobulinemia; in: The remote effects of cancer on the nervous system; a.a.o.; S. 112; (1965)
- (183) Spaar, Argyrakakis; Über Myelomzellen im Liquor; Z Neurol; 202, 229 (1972)
- (184) Steinke, Tyler; The association of ALS (MND) and carbohydrate intolerance; Metabolism; 13, 1376 (1964)

- (185)Swank,Putnam;ALS and related conditions;AMA Arch Neurol Psychiat;49,151(1943)
- (186)Tilden;Solitary myeloma of the skull;Proc Clin Honolulu; 7,79(1941)
- (187)Tischendorf,Hartmann;Makroglobulinämie (Waldenström) mit gleichzeitiger Hyperplasie der Gewebsmastzellen; Acta haemat (Basel); 4,374(1950)
- (188)Theologides,Osterberg,Kennedy;Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma;Ann Intern Med;64,1071(1966)
- (189)Tyler;Paraneoplastic sandromes of nerve,muscle and neuromuscular junction;in:T.C.Hall(Hrsg.):Paraneoplastic Syndromes;Ann N Y Acad Sci;230,348(1974)
- (190)Uehlinger;Schweiz med Wschr; 87,1880(1957)
- (191)Victor,Banker,Adams;The neuropathy of multiple myeloma; J Neurol Neurosurg Psychiat;21,73(1958)
- (192)Victor;The effects of nutritional deficiency on the nervous system;A comparison with the effects of carcinoma; in:The remote effects of cancer on the nervous system; a.a.O.;(1965)
- (193)Vital,Henry,Loiseau;Les neuropathies peripheriques de la maladie de Waldenström;Etude histologique et ultrastructurale de cinq cas;Ann Anat Pathol;20,93(1975)
- (194)Viola,Myers,Gann,Gibbs,Roos;Failure to detect poliovirus genetic information in ALS;Ann Neurol;5,402(1979)

- (195)Waksman, Adams; J Neuropath exp Neurol; 21, 491 (1962)
- (196)Waldenström; Abnormal proteins in myeloma; Advances in internal medicine (Eds. Dock and Snapper); 5, 398; Chicago: The Year Book Publishers (1952)
- (197)Waldenström; Diagnosis and treatment of multiple myeloma; New York: Grune & Stratton (1970)
- (198)Waldenström; Benign and malignant monoclonal hypergamma-globulinemia; Schweiz med Wschr; 100, 290 (1970)
- (199)Waldenström; Die Formenkreise des Plasmozytoms; Schweiz med Wschr; 100, 727 (1970)
- (200)Walsh; The neuropathy of multiple myeloma; Arch Neurol; 25, 404 (1971)
- (201)Wechsler, Sapirstein, Stein; Primary and symptomatic ALS; Amer J Med Sci; 70, 208 (1944)
- (202)Weiner, Andersen, Allen; Cerebral plasmocytoma with myeloma protein in the csf; Neurology; 16, 615 (1966)
- (203)Whitaker, Sciabaras; Serum immunoglobulin and complement (C3) levels; Neurology (Min); 23, 1164 (1973)
- (204)White, Tillinghast; Amer J Roentgenol; 63, 851 (1950)
- (205)Wolfgram, Myers; ALS: effect of serum on anterior horn cells; Science; 179, 579 (1973)
- (206)Woodhouse, Dayan, Burston, Calswell, Hume-Adams, Melcher, Ulrich; Progressive multifocal leucoencephalopathy: Electron microscope study of four cases; Brain; 90, 863 (1967)
- (207)Wuhrmann, Märki; Stuttgart/Basel, Benno Schwabe (1963)

- (208)Yu, Carson; Giant lymphnode hyperplasia, plasma-cell type, of the mediastinum, with peripheral neuropathy; AJCD; 66, 46 (1976)

- (209) Zangemeister, Windheim; Bronchialkarzinom und paraneoplastische Neuromyopathie; Fortschr Med; 95, 1095 (1977)
- (210) Zawadzki, Edwards; Nonmyelomatous monoclonal immunoglobulinemia; R.S. Schwartz, Progress in clinical immunology; 1, 105; New York: Grune & Stratton (1972)

LEBENS LAUF

19.6.60 in München geboren

1966 Eintritt in die Volksschule an der Rothbuchenstr.

1970 Übertritt in die 5.Klasse des Albert Einstein Gymnasiums

1979 Abitur am Albert Einstein Gymnasium mit Fächerschwerpunkt: Geschichte/Sozialkunde, Latein, Physik und Kunst

Mitgliedsbeginn beim Malteserhilfsdienst als Sanitäter im Rahmen einer Katastrophenschutzverpflichtung

Zweimonatiges Krankenpflegepraktikum auf einer unfallchirurgischen Station des Krh. Harlaching

Beginn des Medizinstudiums an der LMU-München

1979-81 Mehrmalige Tätigkeit als Krankenpflegehelfer im Krh. Harlaching

1981 Ärztliche Vorprüfung bestanden

1982/83 Jeweils einmonatige Famulaturen in der Inneren Medizin (Prof.Edel Krh.Harl., Dr.v.Dehn Internist), in der Anästhesie (Dr.Rothaus Krh.Harl.), in der Psychiatrie (Dr.Bischof Bkh. Haar) und in der Neurologie (Prof. Faal Krh.Harl.)

1982 1.Teil der Ärztlichen Prüfung bestanden

Ergänzung zum Lebenslauf von Mario Paulig, geb. 19.6.60

- 1984 2. Teil der Ärztlichen Prüfung bestanden.
Im September freiwilliges Praktikum an der
Psychiatrischen Universitätsklinik Wien.
- 1984/85 Praktisches Jahr an der Psychiatrischen Universi-
tätsklinik München, der II. Medizinischen Klinik
Grosshadern und der Chirurgischen Klinik Gross-
hadern.
- 1985 Am 15.Nov. Ärztliche Prüfung bestanden.
Approbation am 29.Nov.

Ich danke Herrn OA Dr.Einhäupl und Herrn Dr.Pellkofer
für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung.

Besonderer Dank gilt meiner Mutter Hildegard Paulig
für das Tippen des Manuskripts.

